



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

**PENGARUH PEMBERIAN SUNTIK DEPO MEDROXY
PROGESTERON ASETAT (DMPA) DAN CYCLOFEM TERHADAP
KETEBALAN ENDOMETRUM *Rattus norvegicus* BETINA STRAIN
WISTAR**

THESIS



**DEFI YULITA
08 212 12004**

**JURUSAN ILMU BIOMEDIK
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG 2010**

**PENGARUH PEMBERIAN SUNTIK *DEPO MEDROXY PROGESTERON*
ASETAT (DMPA) DAN CYCLOFEM TERHADAP KETEBALAN
ENDOMETRIUM *Rattus norvegicus* BETINA STRAIN WISTAR**

Oleh : Defi Yulita

**(Dibawah bimbingan : Prof. dr. Rahmatina B Herman, PhD, AIF dan
dr. Aswiyarti Asri, M.Si, Med. SpPA)**

RINGKASAN

Kontrasepsi suntik banyak digunakan oleh akseptor KB, karena efektif, murah dan relatif aman. Namun kontrasepsi ini juga menimbulkan efek samping, salah satunya yang paling sering ditemukan adalah *amenorrhea*, yang diduga berhubungan dengan perubahan endometrium. Mekanisme kerja kontrasepsi suntik adalah mencegah ovulasi, akibat dari mekanisme umpan balik negatif terhadap sekresi hormon FSH dan LH yang secara teoritis juga akan berakibat pada perubahan ketebalan endometrium. Tujuan Penelitian ini untuk mengkaji pengaruh pemberian kontrasepsi suntik *depo medroxy progesterone acetate* (DMPA) dan Cyclofem terhadap ketebalan endometrium *Rattus norvegicus* betina strain Wistar.

Penelitian ini merupakan penelitian experimental dengan disain *The Post Test Only Control Group*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Unand Padang untuk pemeliharaan dan pemberian perlakuan terhadap tikus. Sedangkan untuk pemeriksaan histologi ketebalan endometrium dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Unand Padang. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April – Desember 2010. Populasi pada penelitian ini adalah

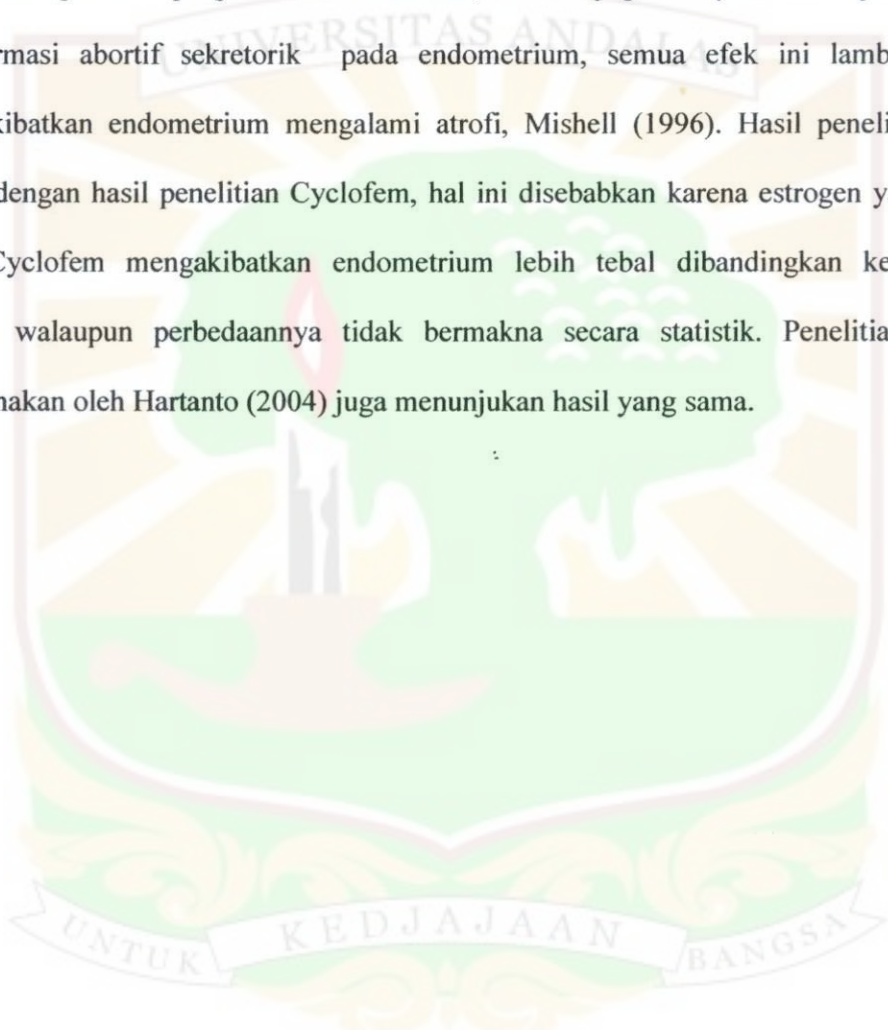
tikus putih jenis *Rattus norvegicus* strain Wistar dengan kriteria tikus berjenis kelamin betina, umur 12 – 14 minggu dan berat badan 150 – 200 gram. Besar sampel 30 ekor tikus, diambil secara *simple random sampling*. Tikus dibagi secara acak menjadi 3 kelompok yang terdiri dari 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan masing-masing kelompok DMPA dan kelompok Cyclofem. DMPA mengandung progesteron 150 mg dan Cyclofem mengandung progesteron 25 mg plus estradiol sipionat 5 mg, yang disuntikan secara Intra Muskular (IM) pada otot paha setiap 5 hari selama 6 minggu. Setelah hewan coba dikorbankan diambil jaringan endometrium kemudian dilakukan prosesing jaringan dan dibuat slide yang diwarnai dengan Haematoksilin Eosin (HE), kemudian diamati dibawah mikroskop. Data yang dikumpulkan adalah data tentang ketebalan endometrium pada ketiga kelompok untuk melihat pengaruh pemberian DMPA dan Cyclofem terhadap ketebalan endometrium *Rattus norvegicus* betina strain Wistar. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji *Anova* dengan derajat kepercayaan 95%, jika didapat hasil yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test Bonferroni*.

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata ketebalan endometrium pada kelompok DMPA adalah $493,17 \pm 114,96 \mu\text{m}$, kelompok Cyclofem $1577 \pm 694,99 \mu\text{m}$ dan pada kelompok kontrol $1192,56 \pm 428,94 \mu\text{m}$ dengan $p < 0,05$ berdasarkan uji *Anova*. Analisis lebih lanjut dengan uji *Post Hoc Test Bonferroni*, didapatkan rata-rata ketebalan endometrium kelompok DMPA berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol $p < 0,05$, sedangkan antara kelompok kontrol dengan kelompok Cyclofem tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan $p > 0,05$.

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian DMPA mengakibatkan terjadinya pengurangan ketebalan endometrium. Hal ini disebabkan

karena DMPA secara umpan balik negatif menghambat sekresi gonadotropin, FSH, LH sehingga mencegah terjadinya maturasi atau pematangan folikel primer di ovarium dan akibat selanjutnya ovulasi tidak terjadi, disamping itu folikel yang tidak matang tidak dapat memproduksi dan menyekresikan estrogen yang diperlukan untuk proliferasi sel endometrium.

Sebagai efek progestational tambahan, DMPA juga menyebabkan perubahan transformasi abortif sekretorik pada endometrium, semua efek ini lambat laun mengakibatkan endometrium mengalami atrofi, Mishell (1996). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Cyclofem, hal ini disebabkan karena estrogen yang ada pada Cyclofem mengakibatkan endometrium lebih tebal dibandingkan kelompok kontrol walaupun perbedaannya tidak bermakna secara statistik. Penelitian yang dilaksanakan oleh Hartanto (2004) juga menunjukan hasil yang sama.



**PENGARUH PEMBERIAN SUNTIK *DEPO MEDROXY PROGESTERON*
ASETAT (DMPA) DAN CYCLOFEM TERHADAP KETEBALAN
ENDOMETRIUM *Rattus norvegicus* BETINA STRAIN WISTAR**

TESIS

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Megister Biomedik pada
Program Studi Ilmu Biomedik Pascasarjana
Universitas Andalas**

Oleh :

DEFI YULITA

NO. BP. 08 212 12004

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
PASCASARJANA UNIVERSITAS ANDALAS PADANG**

2010

HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Penelitian : Pengaruh pemberian suntik *Depo Medroxy Progesteron Asetat* (DMPA) dan Cyclofem terhadap ketebalan endometrium *Rattus novergicus* betina strain Wistar

Nama Mahasiswa : DEFI YULITA

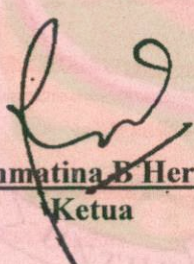
Nomor BP : 0821212004


Program Studi : Ilmu Biomedik (KIA)

Tesis ini telah diuji dan dipertahankan dihadapan Dewan Sidang Panitia Ujian Akhir Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Andalas pada tanggal 27 Januari 2011

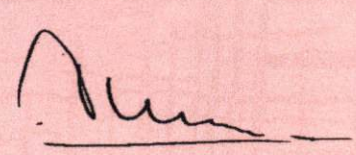
Menyetujui

1. Komisi Pembimbing



Prof. dr. Rahmatina B Herman, PhD, AIF
Ketua


dr. Aswiyanti Asri, M.Si, Med.SpPA
Anggota

2. Ketua Program Studi Biomedik


Prof. dr. H. Fadil Oenzil, PhD, SpGK
Nip. 194806121976021001

3. Direktur Program Pascasarjana


Prof. DR. H. Novirman Jamarun, MSc
Nip. 195511061980031001

HALAMAN PERSEMBAHAN

"Bacalah dengan (menyebut) nama Tuhanmu yang menciptakan. Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah. Bacalah, dan Tuhanmulah yang Maha pemurah, yang mengajar (manusia) dengan perantaraan Qalam. Dialah yang mengajarkan kepada manusia segala yang diketahuinya"

(Q.S. Al-Alaq : 1-5)

"Allah akan meninggikan orang – orang yang beriman diantaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat"

(Al-Mujadilah 58 : 11)

Karya terindah ini kupersembahkan kepada :

Ayahbundaiku tercinta : Yulizir dan Yenirita. Teristimewa Suamiku : Denny Efriyanto, ST dan anakku tersayang : Khairhan Nabil Utama, yang selalu setia mendampingi dan memberikan motivasi serta kekuatan. Terima kasih yang tak terhingga atas pengorbanan yang telah diberikan.

PROGRAM STUDI BIOMEDIK

Tesis, Januari 2011

Defi Yulita

xxi + 60 halaman + 8 gambar + 7 lampiran

ABSTRAK

Kontrasepsi suntik banyak digunakan oleh akseptor KB, karena efektif, murah dan relatif aman. Namun kontrasepsi ini juga menimbulkan efek samping, salah satunya yang paling sering ditemukan adalah *amenorrhea* yang diduga berhubungan dengan perubahan endometrium. Mekanisme kerja kontrasepsi suntik adalah mencegah ovulasi, akibat dari mekanisme umpan balik negatif terhadap sekresi hormon FSH dan LH yang secara teoritis juga akan berakibat pada perubahan ketebalan endometrium. Tujuan Penelitian ini untuk mengkaji pengaruh pemberian kontrasepsi suntik *Depo Medroxy Progesterone Acetate* (DMPA) dan Cyclofem terhadap ketebalan endometrium *Rattus norvegicus* betina strain Wistar.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *The Post Test Only Control Group*, yang dilaksanakan selama ± 8 bulan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi UNAND dan Laboratorium Patologi Anatomi UNAND. Sampel terdiri dari 30 ekor tikus betina dengan kriteria umur 12–14 minggu, berat badan 150–200 gram yang diambil secara acak. Sampel kemudian dibagi secara acak menjadi tiga kelompok yaitu 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok DMPA dan kelompok Cylofem. DMPA mengandung progesteron 150 mg dan Cyclofem mengandung progesteron 25 mg plus estradiol sipionat 5 mg, yang di suntikan secara Intra Muscular (IM) setiap 5 hari. Setelah 6 minggu hewan coba dikorbankan, kemudian diambil jaringan endometrium dan diamati dibawah mikroskop setelah dibuat slide dengan pewarnaan *Haemotoxilin Eosin* (HE).

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata ketebalan endometrium pada kelompok kontrol $1192,56 \pm 428,94 \mu\text{m}$, pada kelompok DMPA $493,17 \pm 11496 \mu\text{m}$ dan kelompok Cylofem $1157 \pm 694,99 \mu\text{m}$. analisis statistik dengan uji *Anova* menunjukan perbedaan yang signifikan pada semua kelompok. Analisis lebih lanjut dengan uji *Post Hoc Test Bonferroni* menunjukan perbedaan yang bermakna hanya antara kelompok kontrol dengan kelompok DMPA yaitu ($p < 0,05$), sementara antara kelompok kontrol dengan kelompok Cylofem tidak bermakna yaitu ($p > 0,05$).

Dari penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian kontrasepsi suntik DMPA menyebabkan berkurangnya ketebalan endometrium, sedangkan pada kelompok Cyclofem tidak berpengaruh secara statistik pada ketebalan endometrium.

Kata Kunci: *Depo Medroxy Progesteron Asetat* (DMPA), Cyclofem, Ketebalan Endometrium

STUDY PROGRAM OF BIOMEDIC

Thesis, January 2011

Defi Yulita

xxi + 60 Pages + 8 Pictures + 7 Appendices

ABSTRACT

Injectable contraceptives are widely used by family planning acceptors, because it is effective, inexpensive and relatively safe. However, these contraceptives also cause side effects, one of the most frequently found is amenorrhea, which is presumably associated with changes in the endometrium. Mechanism of injectable contraceptives is prevent ovulation, due to a negative feedback mechanism on hormone secretion of FSH and LH, which theory well be giving rise to changes in endometrial thickness. The purpose of this study was to examine the effect of injectable contraceptive depo medroxy progesterone acetate (DMPA) and Cyclofem against endometrial thickness female *Rattus norvegicus* strain Wistar.

This experimental research with post test only control group design, was conducted over ± 8 months in the Laboratory of Pharmacology Faculty of Pharmacy and Laboratory of Pathology Anatomy UNAND. Samples consisted of 30 female rats with criteria of age 12-14 weeks, weight 150-200 grams taken at random. The samples then were divided into 3 groups: 1 group for control and 2 groups for treatment, group of DMPA and Cylofem. DMPA which contains 150 mg progesteron and Cyclofem contains 25 mg progesteron and 5 mg estradiol sipionat. Was injected intramuscular every 5 days. After 6 weeks the experimental animals were sacrificed endometrial tissues was taken continued by processing network and then observed under the microscope after staining the slide with *Haematoxilin Eosin* (HE).

Results showed the average thickness of the endometrium of the control group was $1192.56 \pm 428.94 \mu\text{m}$, DMPA group was $493.17 \pm 11496 \mu\text{m}$ and Cylofem group was $1157 \pm 694.99 \mu\text{m}$. Statistical analysis using Anova showed significant different between groups. Further analysis with *Bonferroni Post Hoc Test* the significant differences between control group and DMPA ($p < 0.05$), while between control group and Cylofem there is no significant defferennes ($p > 0.05$).

The only conclusion of the research DMPA injectable contraceptives cause a reduction in endometrial thickness, whereas Cyclofem no effect on endometrial thickness.

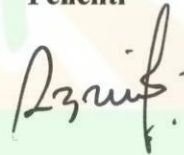
Keywords: Depo Medroxy Progesterone Acetate (DMPA), Cyclofem, Endometrium Thickness

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Dengan ini menyatakan bahwa tesis yang di tulis dengan judul : **Pengaruh Pemberian Suntik Depo Medroxy Progesteron Acetat (DMPA) dan Cyclofem terhadap Ketebalan Endometrium *Rattus norvegicus* betina strain Wistar**, adalah hasil kerja atau karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja atau karya orang lain, kecuali kutipan yang sumbernya di cantumkan. Jika dikemudian hari pernyataan saya ini tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Januari 2011

Peneliti



(Defi Yulita)

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Peneliti, lahir di Padang tanggal 23 Mei 1980, putri dari bapak Yulizir dan ibu Yenirita. Lulus SD tahun 1992, lulus SMP tahun 1995, lulus SPK Kesdam I/Bukit Barisan Padang tahun 1998. Lulus D - III Kebidanan Poltekes Bukittinggi tahun 2001. Kemudian melanjutkan pendidikan D – IV Kebidanan STIKes Ngudi Waluyo Ungaran Semarang lulus tahun 2004. Tahun 2008 melanjutkan pendidikan pada Program Studi Ilmu Biomedik Pascasarjana Unand. Sejak tahun 2001 – 2003 bekerja di RSB Bunda Padang, dan pada tahun 2004 sampai sekarang bekerja di Prodi D-IV Kebidanan STIKes Ranah Minang Padang.



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyusun tesis ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Andalas.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih pada :

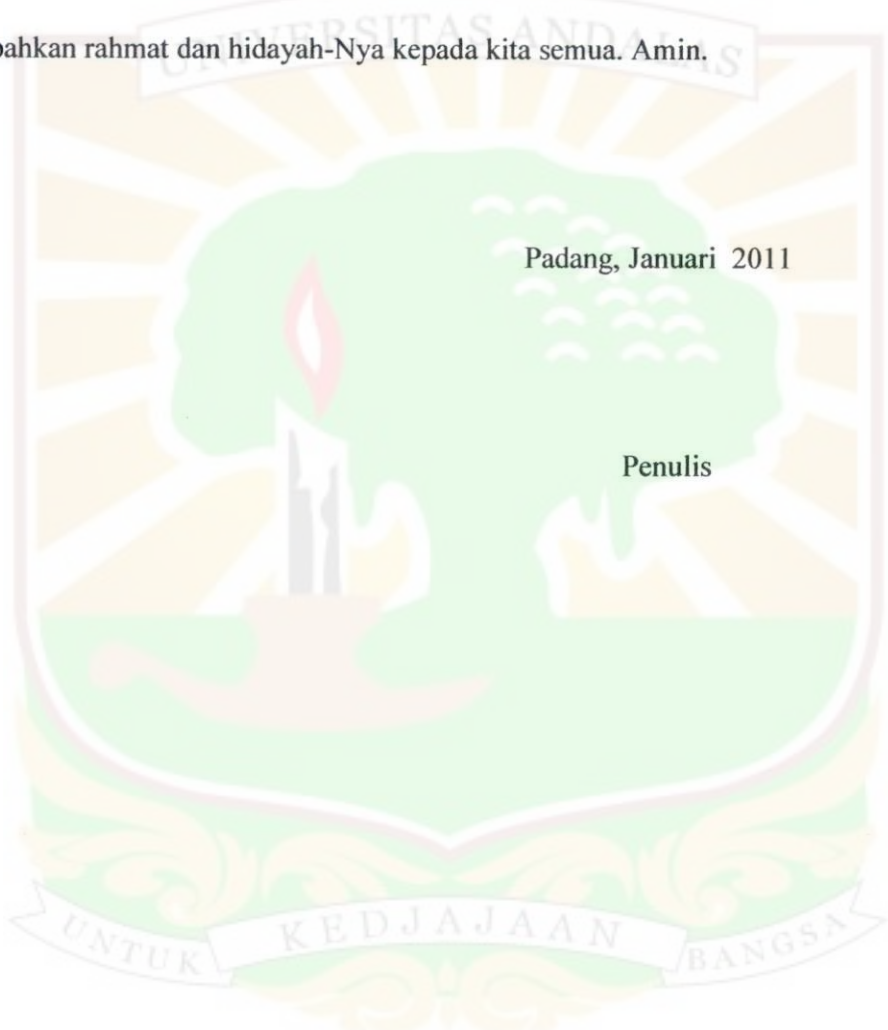
1. Bapak Prof. Dr. Ir. Musliar Kasim, MS selaku Rektor Universitas Andalas Padang.
2. Bapak Prof. Dr. Ir. Novirman Jamarun, M.Sc selaku Direktur Pascasarjana Universitas Andalas.
3. Bapak Prof. Dr. Fadil Oenzil, PhD, SPGK selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik
4. Ibu Prof. dr. Rahmatina B Herman, PhD, AIF dan Ibu dr. Aswiyanti Asri, M.Si, Med, SpPA sebagai komisi pembimbing yang telah memperluas wawasan keilmuan serta memberikan saran dan pengarahan dalam penulisan tesis ini.
5. Bapak / Ibu Tim penguji Prof. dr. Eryati Darwin, SpPA, Prof.dr. Nur Indrawaty Lipoeto, M.Sc, SpGK, dan dr. Zulkarnain Edwar, MS, PhD yang telah bersedia menguji dan memberikan masukan untuk penyempurnaan tesis ini.
6. Bapak Syafriman, S.Pt sebagai pengelola Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang.
7. Ibu pengelola Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Andalas Padang.

8. Bapak dan ibu staf pengajar pada Progam Studi Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Andalas Padang.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, namun penulis mengharapkan agar tesis ini dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan. Semoga ALLAH SWT mengabulkan dan melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua. Amin.

Padang, Januari 2011

Penulis



DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Ringkasan	ii
Halaman Persyaratan	v
Halaman Persetujuan	vi
Abstrak	viii
Pernyataan Keaslian tesis	x
Daftar Riwayat Hidup	xi
Kata Pengantar	xii
Daftar isi	xiv
Daftar Gambar	xvii
Daftar Tabel	xviii
Daftar Singkat	xix
Daftar Lampiran	xx
 BAB I: PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
 BAB II: TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Depo Medroxy Progesteron Asetat	8
2.1.1. Mekanisme Kerja Kontrasepsi Suntik DMPA	9
2.1.2. Efektivitas.....	10
2.1.3. Keuntungan	10
2.1.4. Keterbatasan	11
2.1.5. Kontra Indikasi	11

2.1.6. Substansi Obat	11
2.1.7. Farmakologi Kontrasepsi Suntik DMPA	12
2.1.7.1. Farmakodinamik	13
2.1.7.2. Farmakokinetik	14
2.1.8. Penyimpanan dan Stabilitas	14
2.1.9. Komposisi, Dosis dan Kemasan	14
2.1.10. Indikasi Menggunakan Suntik DMPA	15
2.2. Cyclofem	
2.2.1. Cara kerja.....	16
2.2.2. Efektifitas	16
2.2.3. Keuntungan.....	16
2.2.4. Kerugian	16
2.2.5. Indikasi pemakaian suntik kombinasi	17
2.2.6. Kontra Indikasi	17
2.3. Endometrium	17
2.3.1. Ketebalan Endometrium	19
2.3.2. Siklus Endometrium	20
2.3.3. Mekanisme Kerja Hormon Reproduksi	25
2.4. Tikus Betina Strain Wistar	27
2.4.1. Biologi Umum Tikus Betina	27
2.4.2. Gambaran histologis endometrium tikus.....	27
2.4.3. Siklus Reproduksi Tikus	29
BAB III : KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
3.1. Kerangka Konsep	34
3.2. Hipotesis	35
BAB IV : METODE PENELITIAN	
4.1. Jenis Penelitian	36
4.2. Rancangan Penelitian	36
4.3. Tempat dan Waktu Penelitian	36

4.4. Populasi dan Sampel	37
4.4.1. Populasi	37
4.4.2. Sampel.....	37
4.5. Variabel Penelitian	39
4.5.1. Variabel Independen	39
4.5.2. Variabel Dependen	39
4.6. Definisi Operasional	39
4.7. Alur Penelitian	41
4.8. Alat dan Bahan Penelitian	42
4.9. Prosedur Kerja	43
4.9.1. Tahap Persiapan	43
4.9.2. Tahap pelaksanaan	44
4.9.3. Pemeriksaan laboratorium	44
4.10. Pengumpulan dan Pengolahan data	46
4.10.1. Pengumpulan Data	46
4.10.2. Pengolahan Data	46
4.11. Analisis data	47
4.12. Etika Penelitian	47
 BAB V : HASIL PENELITIAN	
5.1 Ketebalan Endometrium <i>Ratus Novergicus</i> Betina Strain Wistar.....	49
5.2 Histologi Ketebalan Endometrium <i>Ratus Novergicus</i> Betina Strain Wistar.	51
 BAB VI : PEMBAHASAN	
6.1 Histologis Ketebalan Endometrium akibat pemberian DMPA	53
6.2 Histologis Ketebalan Endometrium akibat pemberian Cyclofem.....	56
6.3 Perbedaan Histologi Ketebalan Endometrium akibat pemberian DMPA dan Cyclofem.....	57
 BAB VII : PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	60
7.2 Saran.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Hal
2.1. Rumus Bangun Progesteron	8
2.2. Fisiologi Sekresi Hormon Estrogen dan Progesteron	9
2.3. Rumus Bangun Medroxy Progesteron Asetat	12
2.4. Rumus Bangun Estrogen.....	15
2.5. Interaksi Siklus Hormon Uterus dan Hormon Ovarium	22
2.6. Siklus Menstruasi	25
2.7. Anatomi Uterus Tikus	28
5.2.a. Perbandingan Gambaran Histologis Ketebalan Endometrium pada <i>Rattus norvegicus</i> betina strain Wistar dengan pembesaran (4x10).....	51
5.2.b. Perbandingan Gambaran Histologis Ketebalan Endometrium pada <i>Rattus norvegicus</i> betina strain Wistar dengan pembesaran (10x10).....	51

DAFTAR TABEL

Tabel	Hal
5.1. Hasil Uji <i>ANOVA</i> terhadap Rata – rata Ketebalan Endometrium <i>Ratus norvegicus</i> betina strain Wistar	49
5.2. Hasil Uji <i>Post Hoc Test Bonferroni</i> terhadap Rata – rata Ketebalan Endometrium <i>Ratus norvegicus</i> betina strain Wistar	50



DAFTAR SINGKATAN



DMPA	: Depo Medroxy Progesterone Asetat
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
LH	: Luteinizing Hormone
GnRH	: Gonadotropin Releasing hormone
LAPS	: Long Acting Progestational Steroid
IM	: Intra Muscular
FSH-RH	: Follicle Stimulating Hormone- Releasing Hormone
LH -RH	: Luteinizing Hormone -Releasing Hormone
PIH	: Prolactin Inhibiting Hormone
LTH	: Luteotropic Hormone
HREs	: Hormon Recognition Elements
HE	: Haematoxilin Eosin
SD	: Standar Deviasi

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Master Tabel Hasil Pemeriksaan Laboratorium
- Lampiran 2 : Gambaran Histology Pengukuran Ketebalan Endometrium
- Lampiran 3 : Hasil Uji Statistik
- Lampiran 4 : Izin Penelitian
- Lampiran 5 : Sertifikat Lulus Kaji Etik (*Ethical Clearance*)
- Lampiran 6 : Surat Keterangan Selesai Penelitian
- Lampiran 7 : Dokumentasi Penelitian



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Program Keluarga Berencana (KB) Nasional bertujuan ganda. Tujuan pertama adalah sebagai upaya strategi kependudukan dalam menekan pertumbuhan penduduk melalui pengendalian kelahiran, agar sesuai dengan daya dukung lingkungan. Disamping itu Program KB Nasional ini juga merupakan upaya peningkatan kesehatan ibu dan anak melalui pengaturan jarak dan jumlah kelahiran (BKKBN, 2008).

Salah satu cara untuk menekan laju pertumbuhan penduduk adalah dengan menggunakan kontrasepsi. Saat ini banyak alternatif alat kontrasepsi yang bisa digunakan sesuai dengan kebutuhan. Ada beberapa alat kontrasepsi yang biasa digunakan diantaranya alat kontrasepsi sederhana (metode kalender, *coitus interruptus*, lendir servik, suhu basal, kondom, *diafragma cap*, *spermisid*). Metode kontrasepsi modern yang terdiri dari metode hormonal, *Intra uterin Device* (IUD) dan kontrasepsi mantap.

Salah satu jenis kontrasepsi efektif yang menjadi pilihan adalah kontrasepsi suntik, karena relatif aman, efektif, sederhana dan murah. Kontrasepsi suntik dipakai lebih dari 90 negara dan telah digunakan selama lebih dari 20 tahun. Sampai saat ini akseptornya berjumlah kira – kira 5 juta jiwa. Di Indonesia kontrasepsi suntik ini diperkirakan dipergunakan oleh hampir setengah juta pasangan (Hartanto, 2004).

Peserta KB aktif di Sumbar tahun 2007 tercatat sebesar 520.607 orang. Kontrasepsi yang paling banyak digunakan adalah kontrasepsi suntik sebesar 54,18 %, disusul pil sebesar 20,16 %, dan implant 10,66%. Pada tahun 2008 dari 19 Kabupaten / Kota yang ada di Sumbar, Kota Padang yang paling tinggi pemakaian kontrasepsi suntik yaitu sebesar 39.672 orang (14,29 %), diikuti Kabupaten Pesisir Selatan 26.812 orang (9,66%), kemudian Kabupaten 50 Kota sebanyak 24.687 orang (8,89%) (BKKBN, 2007). Berdasarkan data BKKBN Provinsi Sumatera Barat tahun 2009, dari 19 Kab / Kota yang ada, pemakaian kontrasepsi suntik yang paling tinggi adalah Kota Padang sebesar 45.120 orang (15,20%), diikuti Kabupaten 50 Kota 26.888 orang (8,96%), kemudian Kabupaten pesisir Selatan 26.127 orang (8,71%).

Kontrasepsi suntik dibedakan menjadi 2 macam yaitu suntik *Depo Medroxy Progesterone Asetat* (DMPA) mengandung 150 mg *Medroxy Progesterone Acetat* yang disuntikan setiap 3 bulan dan Cyclofem mengandung 25 mg *Medroxy Progesterone Acetat* plus 5 mg estradiol sipionat yang disuntikan setiap 30 hari (Saifudin, 2003).

Secara umum persyaratan metode kontrasepsi ideal adalah :

1. Aman, artinya tidak menimbulkan komplikasi berarti bila digunakan.
2. Harga murah dan dapat dijangkau masyarakat luas
3. Tidak mengganggu hubungan persetubuhan
4. Tidak memerlukan bantuan medik atau kontrol ketat selama pemakaian
5. Cara penggunaan sederhana

6. Dapat diterima oleh pasangan suami istri (Mochtar, 1998 dan Syaifudin, 2003).

Pengguna kontrasepsi harus selektif dalam pemilihan kontrasepsi, karena tidak ada satupun metode kontrasepsi yang aman dan efektif bagi semua akseptor. Masing-masing kontrasepsi mempunyai kesesuaian dan kecocokan individual yang berbeda bagi setiap akseptor. Ketidak sesuaian dan ketidak cocokan bisa menimbulkan efek samping pada pemakai kontrasepsi.

Efek samping kontrasepsi suntik DMPA antara lain gangguan perdarahan berupa *spotting* / bercak darah, amenorea, peningkatan berat badan, tekanan darah tinggi, jerawat. Sedangkan efek samping yang paling sering ditemukan adalah amenorea yang 50% amenorrea terjadi setelah 1 tahun pemakaian pertama dan 72% terjadi setelah pemakaian selama 2 tahun (Hartanto, 2004).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Manne tahun 1997 terhadap 100 orang akseptor yang menggunakan DMPA dan 100 orang yg menggunakan Cyclofem, didapatkan hasil sebagai berikut. Pada Akhir bulan ke-6 setelah pemakaian kontrasepsi ditemukan 82% dari pengguna Cyclofem, mengalami haid yang teratur jika dibandingkan dengan pengguna DMPA hanya 10% yang mengalami haid teratur. Setelah selama 6 bulan di *follow up* 94% dari pengguna Cyclofem mengeluh efek samping seperti perdarahan, nyeri payudara, sakit kepala, sedangkan pengguna DMPA mengeluh amenorea.

Penelitian yang dilakukan di Mesir pada tahun 1999 memakai kontrasepsi Cyclofem ditemukan sebanyak $\pm 63,2 \%$, dengan efek samping yang paling sering timbul adalah perdarahan (11,54%), amenorea (2,74 %) dan hipertensi (1%) (Nahal, 1999).

Soetrisno (1993) pada penelitiannya menemukan : efek samping amenorea (50%), spotting (20%), menoragia (15%), mual dan sakit kepala (15%). Insiden yang tinggi dari keluhan amenorrea diduga berhubungan dengan penipisan endometrium.

Penelitian yang dilakukan Moghaddam (2006) menyatakan bahwa, proliferasi sel di pengaruhi hormonal. Dimana estrogen merangsang proliferasi, sementara *depo medroxy progesterone asetat* akan menghambat proliferasi sel.

DMPA dan Cyclofem merupakan regimen kontrasepsi progestin dan estradiol yang sering di gunakan dan bekerja jangka panjang. DMPA dan Cyclofem analog sintetik dari hormon progesteron dan estrogen steroid alami yang dapat menekan sekresi gonadotropin hipofisis sehingga produksi *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH) juga terhambat.

Dampak pemakaian KB suntik DMPA pada endometrium adalah endometrium menjadi dangkal dan atrofi dengan kelenjar yang tidak aktif dan stroma mengalami *oedematous*. Pemakaian jangka lama, membuat jaringan endometrium berkurang (Hartanto, 2004). Sedangkan pemakaian Cyclofem justru menyebabkan proliferasi sel endometrium, membuat jaringan endometrium bertambah.

Mekanisme kerja kontrasepsi suntik DMPA adalah menghambat sekresi gonadotropin sehingga akan mencegah terjadinya maturasi folikel primer di ovarium dan juga mencegah ovulasi serta menyebabkan penipisan endometrium (Mishell, 1996). Sedangkan mekanisme kerja kontrasepsi suntik Cyclofem adalah menghambat hipotalamus untuk mensekresikan hormon GnRH, hipopisis anterior tidak akan disekresinya hormon FSH dan LH sehingga tidak terjadi maturasi folikel primordial di ovarium dan tidak terbentuknya estrogen oleh sel granulosa di folikel (Hartanto, 2004).

DMPA dan Cyclofem juga analog sintetik dari hormon steroid. Hormon steroid beserta ke turunannya termasuk kelompok bahan xenobiotik. Steroid yang masuk kedalam tubuh akan di metabolisme secara khusus, berbeda dengan metabolisme bahan nutrisi seperti karbohidrat, protein dan lemak. Hasil akhir dari metabolisme steroid ini berupa radikal bebas (Gibson : 1991). Radikal bebas dapat pula di hasilkan oleh sel makrofag, neutrofil yang di aktifkan pada proses inflamasi akibat adanya bahan xenobiotik yang masuk ke dalam jaringan tubuh (Widodo : 1997). Penggunaan hormon steroid khususnya progesteron dapat meningkatkan radikal bebas. Adanya peningkatan radikal bebas di sebabkan oleh aktivasi sel – sel makrofag sebagai reaksi terhadap adanya nekrosis jaringan endometrium yang di rangsang oleh progesteron (Fraser : 1992).

Berdasarkan fenomena diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian suntik *Depo Medroxy Progesterone Acetat* (DMPA) dan Cyclofem terhadap ketebalan endometrium *Rattus Novergicus* Betina Strain Wistar

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut Apakah ada pengaruh pemberian suntik *Depo Medroxy Progesterone Acetat* (DMPA) dan Cyclofem terhadap ketebalan endometrium *Rattus norvegicus* betina strain Wistar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian suntik *Depo Medroxy Progesteron Acetat* (DMPA) dan Cyclofem terhadap ketebalan endometrium *Rattus norvegicus* betina strain Wistar

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui gambaran histologis ketebalan endometrium akibat pemberian *Depo Medroxy Progesterone Asetat* (DMPA) pada *Rattus norvegicus* betina strain Wistar

1.3.2.2 Untuk mengetahui gambaran histologis ketebalan endometrium akibat pemberian Cyclofem pada *Rattus Norvegicus* betina strain Wistar

1.3.2.3 Untuk mengetahui perbedaan gambaran histologis ketebalan endometrium *Rattus norvegicus* betina strain Wistar akibat pemberian *Depo Medroxy Progesterone Asetat* (DMPA) dan Cyclofem

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Dengan didapatkannya pengaruh pemberian suntik *Depo Medroxy Progesterone Acetat* (DMPA) dan Cyclofem terhadap ketebalan endometrium, maka dapat memberikan informasi mengenai dampak pemakaian suntik DMPA dan Cyclofem dalam jangka waktu yang lama.

1.4.2 Bagi instansi terkait

Dapat memberikan informasi pada tenaga kesehatan tentang efek samping perubahan ketebalan endometrium yang akan ditimbulkan akibat penggunaan kontrasepsi hormonal.

1.4.3 Kepentingan Masyarakat.

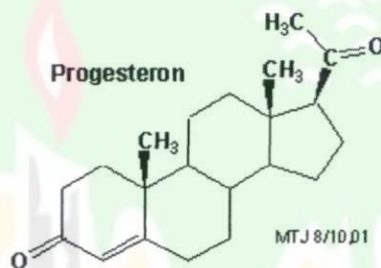
Dapat memberikan informasi pada masyarakat dalam pengambilan keputusan menggunakan kontrasepsi sesuai dengan kebutuhan akseptor.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.1 Depo Medroxy Progesteron Asetat

Medroxy progesterone acetat merupakan kontrasepsi hormonal yang berisi *pregnone* (*17 α -hydroxy progesteron derivate*) tanpa mengandung hormone estrogen. Rumus bangun hormon progesteron sudah ditemukan sejak tahun 1934 oleh Wintersteir (Goldfien,1992).

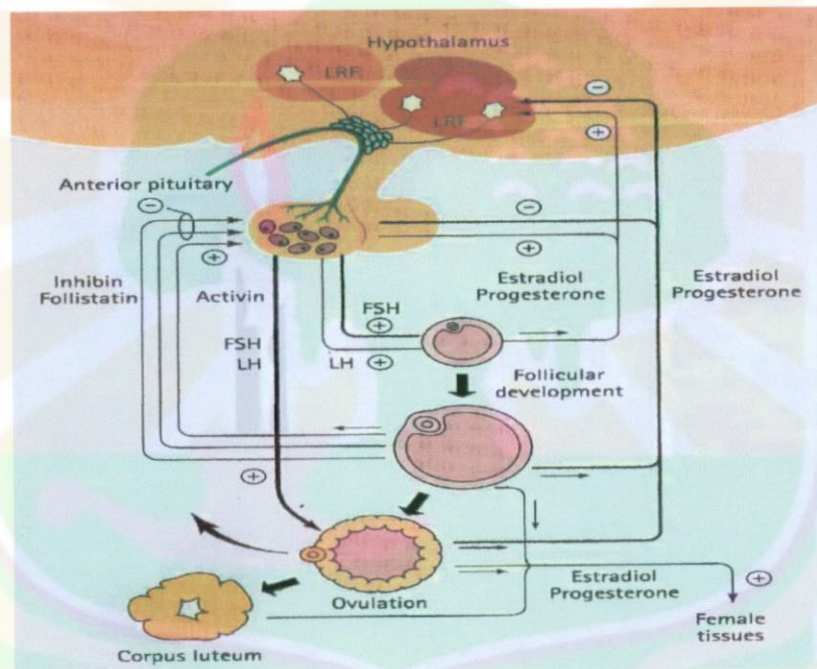


Gambar 2.1 Rumus Bangun *Progesterone* (Murray, 2003)

Progesteron bersama-sama dengan estrogen memegang peranan penting didalam seks hormon wanita. Pada wanita, pregnenolon diubah menjadi progesteron atau *17 α -hidroxypregnenolone* dan perubahan ini tergantung dari fase ovulasi dimana progesteron disekresi oleh korpus luteum dalam jumlah yang besar. Progesteron juga merupakan prekursor untuk testoteron dan estrogen, pada saat terjadi metabolisme *17 α -hidroxypregesteron* menjadi *dehidroepiandrosterone* yang dikonversi menjadi *4 androstenedion* dengan bantuan enzim *17 α hidroksilase pregnenolon*. Organ target progesteron yang

lain adalah uterus, dimana progesteron membantu implantasi ovum (Guyton, 1997).

Hormon progesteron dihasilkan oleh korpus luteum dibawah pengaruh hormon LH dan mempunyai pengaruh terhadap endometrium yang telah berproliferasi dan menyebabkan kelenjarnya berkeluk-keluk dan bersekresi. Progesteron juga mempunyai umpan balik hipofisis anterior. Korpus luteum merupakan organ tempat sintesis progesteron (Guyton, 1997).



Gambar 2.2. Fisiologi Sekresi Hormon Estrogen dan Progesteron (Wibowo,1994)

2.1.1 Mekanisme kerja kontrasepsi suntik DMPA

Mekanisme kerja kontrasepsi suntik ada dua bagian yaitu mekanisme primer dan sekunder. Mekanisme primer adalah mencegah ovulasi, pada mekanisme ini kadar FSH dan LH menurun dan tidak terjadi sentakan LH

(*LH Surge*). Respon kelenjar hipofisis terhadap *gonadotropin releasing hormon eksogenous* tidak berubah, sehingga memberi kesan proses terjadi di hipotalamus dari pada hipofise. Pada mekanisme sekunder, lendir servik menjadi lebih kental dan sedikit sehingga merupakan barier terhadap spermatozoa. Mekanisme sekunder ini juga membuat endometrium kurang layak untuk implantasi dari ovum telah dibuahi dan mempengaruhi kecepatan transport ovum di dalam tuba falopii (Hartanto, 2004).

2.1.2 Efektivitas

Sangat efektif jika penyuntikan dilakukan secara teratur sesuai jadwal yang telah ditentukan (Noviawati, 2009).

2.1.3 Keuntungan

1. Sangat efektif
2. Pencegahan kehamilan jangka panjang
3. Tidak berpengaruh pada hubungan suami istri
4. Tidak mengandung estrogen
5. Tidak mempengaruhi ASI
6. Membantu mencegah kanker endometrium
7. Menurunkan kejadian penyakit jinak payudara

(Saifuddin, 2003).

2.1.4 Keterbatasan

1. Sering ditemukan gangguan haid, seperti siklus haid yang memanjang, perdarahan yang banyak atau sedikit, perdarahan tidak teratur atau bercak (*spotting*) dan tidak datang haid sama sekali.
2. Permasalahan berat badan merupakan efek samping tersering
3. Terlambatnya kembali kesuburan setelah penghentian pemakaian, karena belum habisnya pelepasan obat suntikan dari deponya (tempat suntikan)
4. Terjadi perubahan lipid serum pada penggunaan jangka panjang
5. Pada penggunaan jangka panjang dapat menurunkan kepadatan tulang (Saifuddin, 2003).

2.1.5 Kontra – indikasi

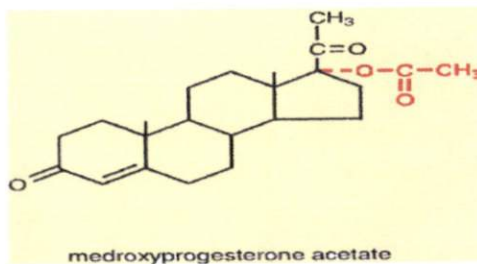
WHO menganjurkan untuk tidak menggunakan kontrasepsi suntikan pada :

1. Karsinoma payudara
2. Perdarahan abnormal uterus
3. Kehamilan

(Hartanto, 2004).

2.1.6 Substansi Obat

Nama sediaan dikenal sebagai *medroxyprogesterone acetate injectable suspension* USP. Nama kimianya *17-Hydroxy-6 α -methylpregnan-4-ene-3,20-dione-17 acetate* (Kautniz, 1995).



Gambar 2.3. Rumus Bangun Medroxy Progesteron Asetat (Murray, 2003).

Sediaan DMPA berwarna putih, mengandung bubuk kristalin tanpa bau stabil dalam udara. Dapat larut bebas dalam kloroform, larut juga dalam aseton dan dioksan, cukup larut dalam etanol dan menthonol, sedikit larut dalam eter dan tidak larut dalam air. Titik lebur antara 200 dan 210 °C dengan berat jenis adalah 1.467 (Chatterton, 1997).

2.1.7 Farmakologi dari kontrasepsi suntik DMPA

- a. Tersedia dalam larutan mikrokristalin
- b. Setelah 1 minggu penyuntikan 150 mg, tercapai kadar puncak lalu kadar tetap tinggi untuk 2 – 3 bulan selanjutnya menurun kembali
- c. Ovulasi mungkin sudah dapat timbul setelah 73 hari penyuntikan, tetapi umumnya ovulasi baru timbul kembali setelah 4 bulan atau lebih.
- d. Pada pemakaian jangka panjang tidak terjadi efek akumulatif dan DMPA dalam darah / serum (Hartanto, 2004).

2.1.7.1 Farmakodinamik

DMPA merupakan *long-acting progestational steroid* (progesteron) Memiliki durasi kerja yang panjang dan diabsorbsi secara lambat melalui

tempat penyuntikan. DMPA tidak mengandung estrogen. DMPA bekerja menghambat sekresi dari gonadotropin sehingga akan mencegah terjadinya maturasi dari folikel primer di ovarium dan juga mencegah ovulasi serta menyebabkan penipisan endometrium (Mishell, 1996).

Sebagai efek progestational tambahan, DMPA juga menyebabkan perubahan transformasi abortif sekretorik pada endometrium, yang lambat laun akan menjadi atropi. Selain itu DMPA juga menghambat transportasi gamet oleh tuba serta mempengaruhi kapasitas sperma.

Mekanisme kontrasepsi progesteron tergantung aktivitas dan dosis progesteron. Dosis tinggi kontrasepsi progesteron seperti suntik DMPA, menghambat perkembangan folikel dan mencegah ovulasi sebagai mekanisme pertama. Progesteron menurunkan frekuensi pulsasi GnRH yang dihasilkan hipotalamus, sehingga mengurangi pelepasan FSH dan LH dari hipofisis anterior. Pengurangan kadar FSH menghambat perkembangan folikel sehingga mencegah peningkatan kadar estrogen. *Progesterone negative feedback* dan kekurangan *estrogen positive feedback* untuk pelepasan LH mencegah terjadinya *LH surge*. Penghambat perkembangan folikel dan tidak adanya *LH surge* mencegah terjadinya ovulasi. Mekanisme kedua dari semua kontrasepsi progesteron menghambat penetrasi sperma dengan cara mengubah lendir servik (Guyton, 1997).

2.1.7.2 Farmakokinetik

Absorpsi : berdasarkan pemberian secara *intramuscular*, DMPA akan dilepaskan secara perlahan dari tempat penyuntikan mulai dari level

yang rendah dan secara persisten akan masuk kedalam sirkulasi darah mulai dari 4 sampai 20 hari. Walaupun diabsorpsi secara luas, DMPA tidak akan mempengaruhi terhadap produksi maupun sekresi air susu ibu, sehingga aman diberikan pada ibu menyusui (Schwalie, 1997).

Distribusi : DMPA hampir 90 - 95% akan berikatan dengan protein. Volume distribusi yang dilaporkan adalah dalam 20 menit akan mencapai 3 liter darah dapat menembus sawar otak.

Metabolisme : metabolit – metabolit utama dari DMPA yang telah diidentifikasi adalah *6 α -methyl-6 α , 17 α , 21-trihydroxy-4-pregnene-3, 20-dione-17-acetate* yang dieksresikan melalui urin. Metabolisme DMPA dapat di pengaruhi mulai dari tempat penyuntikan sampai tempat ekskresi dan juga oleh kondisi sediaan obat.

Ekskresi : waktu paruh obat akan tercapai dalam 30 – 60 jam setelah penyuntikan. Sebagian besar dieksresikan melalui sekresi biliaris sampai feses.

2.1.8 Penyimpanan dan stabilitas

Selama penyimpanan obat harus dihindari jangan sampai membeku. Penyimpanan yang ideal adalah ruangan dengan temperatur terkontrol antar 15 - 30°C. Dikocok dahulu sebelum digunakan.

2.1.9 Komposisi, dosis dan kemasan

Sediaan suspensi mikrokristal dalam kemasan 3 ml tiap 150 ml, setiap ml mengandung bahan aktif : medroxyprogesteron asetat 150 mg.

pemberian sebagai kontrasepsi adalah disuntikan *intramuscular* pada bokong atau otot deltoid setiap 3 bulan sekali (Hartanto, 2004).

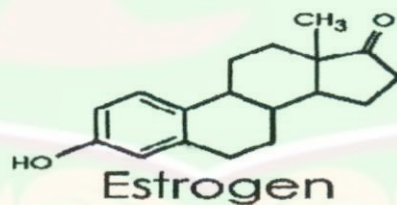
2.1.10 Indikasi menggunakan suntikan DMPA

Adapun indikasi penggunaan DMPA adalah selain untuk kontrasepsi dapat juga digunakan sebagai pengobatan terhadap beberapa penyakit, antara lain :

1. Pengobatan endometriosis
2. Pengobatan terhadap menorrhagia
3. Pengobatan terhadap *premenstual syndrome*

2.2 Cyclofem

Merupakan jenis kontrasepsi suntikan kombinasi yang mengandung 25 mg medroxy progesterone acetat dan 5 mg estradiol sipinoat, yang disuntikan secara *intramuscular* (IM) setiap 30 hari (Hartanto, 2004).



Gambar 2.4 Rumus Bangun Estrogen (Murray, 2003)

2.2.1. Cara Kerja

- a. Menekan ovulasi
- b. Membuat lendir servik menjadi kental sehingga penetrasi sperma terganggu
- c. Perubahan pada endometrium sehingga implantasi terganggu
- d. Menghambat transportasi gamet oleh tuba (Noviawati,2009).

2.2.2 Efektivitas

Sangat efektif jika penyuntikan dilakukan secara teratur sesuai jadwal yang telah ditentukan (Noviawati, 2009).

2.2.3 Keuntungan kontrasepsi

- a. Mengurangi jumlah perdarahan
- b. Mengurangi nyeri saat haid
- c. Mencegah anemia
- d. Tidak berpengaruh pada hubungan suami istri
- e. Tidak perlu pemeriksaan dalam (Noviawati,2009).

2.2.4 Kerugian

- a. Terjadi perubahan pada pola haid, seperti haid tidak teratur, perdarahan bercak / spotting.
- b. Mual, sakit kepala, nyeri payudara
- c. Dapat terjadi efek samping seperti serangan jantung, stroke
- d. Penambahan berat badan
- e. Ketergantungan klien terhadap pelayanan kesehatan (Noviawati,2009).

2.2.5 Indikasi pemakaian suntik kombinasi

- a. Usia reproduktif
- b. Menyusui ASI pasca persalinan > 6 bulan
- c. Pasca persalinan dan tidak menyusui
- d. Haid teratur
- e. Ingin mendapatkan kontrasepsi dengan efektifitas tinggi

2.2.6 Kontra Indikasi

- a. Hamil / diduga hamil
- b. Menyusui dibawah 6 minggu pascapersalinan
- c. Perdarahan pervaginam yang belum jelas penyebabnya
- d. Penyakit hati akut
- e. Usia > 35 tahun
- f. Riwayat penyakit stroke, tekanan darah > 180/110 mmhg
- g. Kelainan pembuluh darah yang menyebabkan sakit kepala atau migraine
- h. Keganasan payudara (Saifudin, 2003).

2.3 Endometrium

Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan utama yaitu : lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium (Burkitt *et al.*, 1993). Lapisan endometrium merupakan lapisan yang responsiv terhadap perubahan hormon reproduksi, sehingga perubahan lapisan ini bervariasi sepanjang siklus (Dellman and Brown, 1992; Johnson and Everitt, 1998).

Endometrium terdiri dari atas epitel dan lamina propia yang mengandung kelenjar tubular simpleks yang kadang bercabang pada bagian dalamnya (dekat miometrium). Sel epitel pelapisnya adalah suatu epitel selapis selindris yang merupakan campuran sel sekresi dan sel bersilia epitel kelenjar uterine dan epitel superficial tetapi sel bersilia jarang ada dalam kelenjar.

Jaringan ikat dari lamina propria mengandung banyak fibroblast dan substansi dasar amorf serat jaringan ikat yang kebanyakan dari jenis retikulin. Lapisan endometrium dapat dibagi 2 zona yaitu ; pertama, Stratum fungsionalis yang merupakan bagian yang dilepaskan saat haid dan diperbaharui selama setiap siklus haid, sedangkan yang kedua stratum basalis yang dipertahankan selama haid yang kemudian membentuk epitel dan lamina propia baru bagi endometrium baru. Dasar kelenjar uterin yang terletak didalam stratum basalis, merupakan sumber sel yang membelah dan bermigrasi ke atas jaringan ikat terpapar dari endometrium fase menstruasi, sehingga memberikan lapisan epitel baru bagi uterus setelah menstruasi (Carlos,1997).

Lapisan endometrium menjadi 4 zona pada kadar yang berurutan dari permukaan bebasnya sampai basalis. Fungsionalis dibagi menjadi zona I yang terdiri dari epitel permukaan dan stroma yang berdekatan. Zona II yang termasuk segmen atas kelenjar uterus yang lurus. Basalis dibagi menjadi zona III yang mengandung segmen bawah kelenjar yang bercabang dan zona IV, bagian bawah kelenjar dan stroma yang terkait. Zona ini berguna untuk pemeriksaan biopsy endometrium (Fawcett, 2002).

Pembuluh darah yang memasok endometrium mempunyai arti penting dalam pelepasan periodik sebagian besar lapisan ini. Arteri uteri berjalan longitudinal sepanjang sisi uterus, pada ligamentum besar. Pada sisi lain, beberapa cabang arteri ini menembus miometrium ke stratum vaskularnya, Arteri arkuata berjalan sirkumferensial pada miometrium ke garis tengah, tempat arteri ini beranastomosis dengan arteri yang berhubungan dari sisi lain. Cabang arteri arkuata berjalan melalui stratum submukosum miometrium untuk mencapai endometrium. Berjalan keatas menuju fungsionalis, arteri ini tidak bercabang tetapi menjadi sangat berkelok – kelok dan disebut arteri spiralis. Pada bagian fungsional bawah, arteri ini berasal dari arteriol yang bertugas untuk mensuplai jaringan kapilar padat segera di bawah epitel pada permukaan endometrium. pada semua tingkat endometrium, terdapat jaringan vena berdinding tipis dengan ekspansi sinusoidal (Fawcett, 2002).

2.3.1 Ketebalan endometrium

Perubahan ketebalan endometrium dapat terjadi pada beberapa keadaan seperti: pemakaian obat kontrasepsi, menopause, defek fase luteal, atropi endometrium. Dalam keadaan normal, endometrium menebal dengan kecepatan 0,5 mm/hari pada hari -3 s/d +2 ovulasi, lalu lajunya melambat menjadi 0,1 mm/hari selama fase luteal sampai hari +11. Dilaporkan juga oleh suatu penelitian bahwa ketebalan endometrium 6 mm (Lesny, 1999).

Ketebalan endometrium harus diukur jaraknya dari *hyperechogenic interface* endometrium dan miometrium ke sisi yang berlawanan, melalui

echo pada garis tengah. Cara yang paling tepat adalah menempatkan transduser pada potongan aksis longitudinal uterus sehingga dapat menggambarkan ketebalan endometrium yang sesungguhnya (Kupesic,2002).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Janika (2004) menyatakan tentang, Penentuan ketebalan endometrium dapat juga dilakukan dengan membuat sedian histologis menggunakan pewarnaan HE dengan ketebalan 6 μ , kemudian menghitung rerata dari endometrium dengan ukuran tebal tertinggi dan terendah pada setiap sayatan uterus sampel.

2.3.2 Siklus Uterus

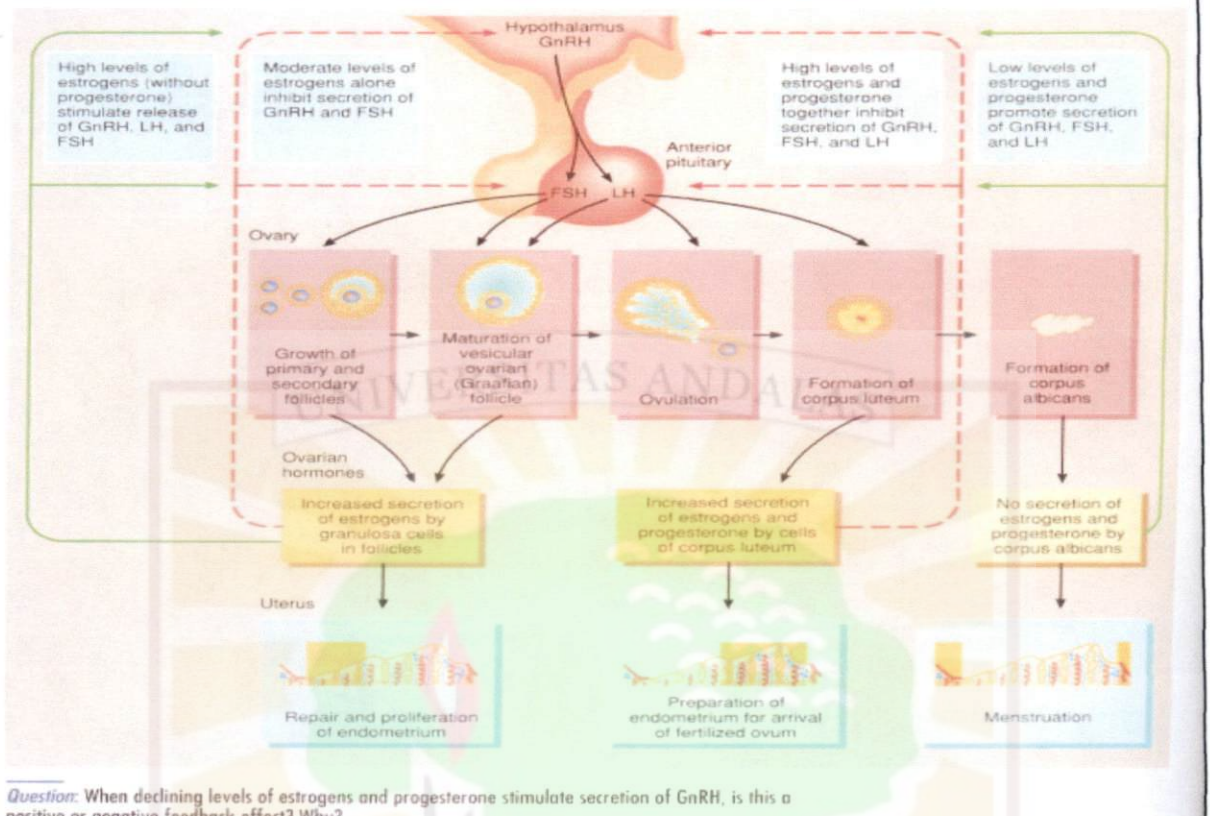
Perubahan ketebalan endometrium merupakan respon terhadap perubahan hormonal. Endometrium adalah lapisan yang berperan di dalam siklus menstruasi. 2/3 bagian endometrium disebut desidua fungsionalis yang terdiri dari kelenjar, dan 1/3 bagian terdalamnya disebut sebagai desidua basalis. Sistem hormonal yang mempengaruhi siklus menstruasi adalah:

1. FSH-RH (*follicle stimulating hormone releasing hormone*) yang dikeluarkan hipotalamus untuk merangsang hipofisis mengeluarkan FSH
2. LH-RH (*luteinizing hormone releasing hormone*) yang dikeluarkan hipotalamus untuk merangsang hipofisis mengeluarkan LH
3. PIH (*prolactine inhibiting hormone*) yang menghambat hipofisis untuk mengeluarkan prolaktin

Pada setiap siklus menstruasi FSH yang dikeluarkan oleh hipofisis merangsang perkembangan folikel-folikel di dalam ovarium (indung telur). Pada umumnya hanya 1 folikel yang terangsang namun dalam perkembangan dapat menjadi lebih dari 1, folikel tersebut berkembang menjadi *folikel de graaf* yang membuat estrogen. Estrogen ini menekan produksi FSH, sehingga hipofisis mengeluarkan hormon yang kedua yaitu LH. Produksi hormon LH maupun FSH berada di bawah pengaruh *releasing hormones* yang disalurkan hipotalamus ke hipofisis. Penyaluran LH dipengaruhi oleh mekanisme umpan balik estrogen terhadap hipotalamus (Guyton 1997).

Produksi hormon gonadotropin (FSH dan LH) yang baik akan menyebabkan pematangan dari *folikel de graaf* yang mengandung estrogen. Estrogen mempengaruhi pertumbuhan dari endometrium. Di bawah pengaruh LH, *folikel de graaf* menjadi matang sampai terjadi ovulasi. Setelah ovulasi terjadi, dibentuklah korpus rubrum yang akan menjadi korpus luteum, di bawah pengaruh hormon LH dan LTH (*luteotrophic hormones*, suatu hormon gonadotropik). Korpus luteum menghasilkan progesteron yang dapat mempengaruhi pertumbuhan kelenjar endometrium. Bila tidak ada pembuahan maka korpus luteum berdegenerasi dan mengakibatkan penurunan kadar estrogen dan progesteron. Penurunan kadar hormon ini menyebabkan degenerasi, perdarahan, dan pelepasan dari endometrium. Proses ini disebut haid atau menstruasi. Apabila terdapat pembuahan dalam masa ovulasi, maka korpus luteum tersebut dipertahankan (Guyton, 1997).

FIGURE 28.26 Summary of hormonal interactions of the uterine and ovarian cycles.



Question: When declining levels of estrogens and progesterone stimulate secretion of GnRH, is this a positive or negative feedback effect? Why?

Gambar 2.5. Interaksi Siklus Hormon Uterus dan Hormon Ovarium (Cunningham,1997)

Pada tiap siklus endometrium terdiri dari 4 fase yaitu ;

1. Fase menstruasi atau deskuamasi

Pada fase ini endometrium dilepaskan dari dinding uterus disertai dengan keluar darah, potongan endometrium dan lendir dari servik. Stadium ini berlangsung \pm 4 hari, hanya lapisan tipis yang tinggal yang disebut dengan stratum basale. Darah tidak membeku karena adanya ferment yang mencegah pembekuan darah dan mencairkan potongan mukosa.

2. Fase post menstruasi atau stadium regenerasi

Luka endometrium yang terjadi akibat lapisan endometrium secara berangsur-angsur sembuh akan ditutupi kembali oleh selaput lendir baru yang tumbuh dari sel-sel epitel kelenjar endometrium. Pada waktu ini tebal endometrium \pm 0,5 mm dan berlangsung \pm 4 hari

3. Fase intermenstrual atau stadium proliferasi

Stadium proliferasi terdiri dari 2 fase yaitu ;

a. Fase proliferasi awal

Endometrium pada awal fase proliferasi dari siklus menstruasi adalah tipis, pada umumnya tebal kurang dari 2 mm. gambaran histologinya kelenjer - kelenjerna sempit, berbentuk tabung dan hampir lurus mulai dari permukaan sampai ke lapisan basal. Epitel kelenjerna berbentuk silindris dengan inti bulat berada di basal. Bagian endometrium yang lebih dalam, sel stroma tampak padat dengan inti sel gelap dan kecil, sedangkan lapisan superficial sel stroma lebih renggang dengan inti hampir bulat, lebih vesikuler dan besar dibanding lapisan yang lebih dalam.

b. Fase proliferasi akhir

Pada fase akhir dari proliferasi, endometrium menjadi lebih tebal, sebagai akibat adanya hiperplasia dari kelenjar. Stroma yang longgar terutama pada daerah superficial sangat berbeda keadaannya dengan bagian yang lebih dalam yang dibagian ini terdapat banyak kelenjer berliku dengan stroma yang lebih padat. Secara perlahan epitel kelenjer menjadi lebih tinggi.

4. Fase pramenstrum atau stadium sekresi

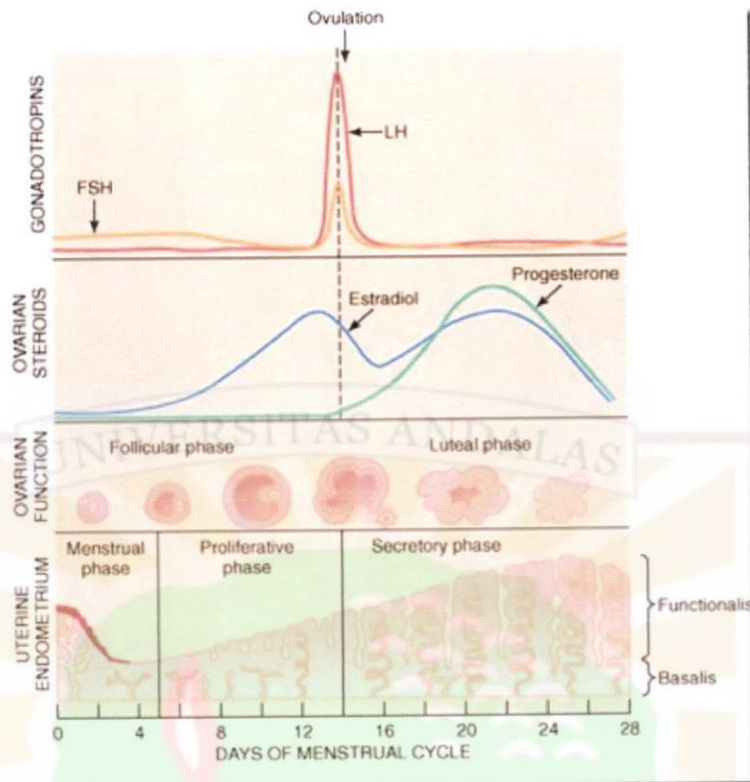
Stadium sekresi terdiri dari 2 fase yaitu ;

a. Sekresi awal

Selama fase sekresi ada 3 lapisan endometrium yang dapat dibedakan yaitu, (1) Lapisan basal yaitu lapisan yang menempel pada miometrium (2) Lapisan kompakum yaitu lapisan yang langsung dibawah permukaan endometrium (3) Lapisan Spongiosum yaitu lapisan antara lapisan kompakum dan lapisan basal. Lapisan basal mengalami hanya sedikit perubahan histologik selama siklus menstruasi tetapi masih dijumpai mitosis pada kelenjernya, lapisan tengah, lapisan spongiosum berisi banyak kelenjer yang berliku.

b. Sekresi akhir

Endometrium banyak mengandung pembuluh darah dan kaya glikogen, keadaan ini sangat baik untuk implantasi dan pertumbuhan ovum yang sudah dibuahi. Sel-sel stroma terutama disekitar pembuluh darah mengalami hipertropi. Tebal endometrium berkisar antara 6 mm (Hanafiah,1997).



Gambar 2.6 Siklus Menstruasi (Cunningham,1997)

2.3.3 Mekanisme kerja hormon reproduksi

Mekanisme kerja hormon reproduksi melalui inti sel ;

1. Hormon steroid (Progesteron dan estrogen) berdifusi secara mudah kedalam sel targetnya
2. Ketika berada didalam hormon berikatan dan mengaktivasi reseptor *intraseluler*
3. Kompleks hormon reseptor berpindah kedalam inti dan berikatan pada protein reseptor di dalam DNA (*Hormone Recognition Element* = HREs)
4. Interaksi tersebut menyebabkan terjadinya trankripsi DNA membentuk mRNA

5. mRNA diterjemahkan kedalam protein yang membawa efek seluler untuk menjawab isi pesan yang dibawa oleh hormon (Marrib, 2004).

Hormon progesteron juga menstimulasi suatu respon inflamasi didalam endometrium. Tepat sebelum menstruasi, jumlah total leukosit didalam endometrium meningkat nyata hingga 40% stroma. Infiltrat inflamasi (termasuk netrofil, eosinofil dan makrofag atau monosit) ditarik oleh kemokin yang disintesis oleh sel – sel endometrium, beberapa diantaranya *didown regulasi* oleh progesteron. Jika teraktivasi, lekosit-lekosit menghasilkan bermacam-macam molekul regulator termasuk sitokin, kemokin dan banyak enzim yang berkontribusi terhadap degradasi dari matriks ekstraseluler.

Degradasi enzimatik progresif dari endometrium pada akhirnya merusak sistim vaskuler venosa dan kapiler subpermungkaan, menyebabkan perdarahan intersisial dari membran permungkaan memungkinkan darah untuk keluar ke dalam rongga endometrium. Pada akhirnya, degenerasi meluas ke lapisan fungsional terdalam dimana ruptur arteriol-arteriol basal berkontribusi terhadap perdarahan. Deskuamasi dimulai pada fundus dan secara bertahap meluas ke arah ismus. Hasil akhirnya adalah endometrium menjadi tipis dan dangkal (Speroff, 2005).

Sedangkan aktivitas estrogen di dalam didalam sel di mulai setelah terjadi ikatan estrogen dengan reseptor di dalam sitosol. Kompleks estrogen dan reseptor selanjutnya berdifusi ke dalam inti sel dan melekat pada DNA. Ikatan kompleks estrogen – reseptor dengan DNA menginduksi sintesis dan

ekspresi mRNA berupa sintesis protein sehingga meningkatkan aktifitas sel target, yang di tunjukan dengan terjadinya proliferasi sel (Ganong, 2003; Campbell *et al.*, 2004).

2.3. Tikus betina strain wistar

2.3.1. Biologi umum tikus betina

Tikus digolongkan kedalam kelas Mamalia, bangsa Rodentia, suku Muridae dan Marga Rattus. Tikus yang banyak digunakan sebagai hewan percobaan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Sebagai hewan percobaan tikus ini memiliki beberapa keunggulan yaitu penanganan dan pemeliharaannya mudah, umur relatif pendek, sifat reproduksi menyerupai mamalia besar, lama kebuntingan singkat, angka kelahiran tinggi, siklus estrus pendek dan karakteristik setiap fase siklus jelas (Smit dan Mangkoewidjojo, 1988).

2.3.2. Gambaran histologi endometrium tikus

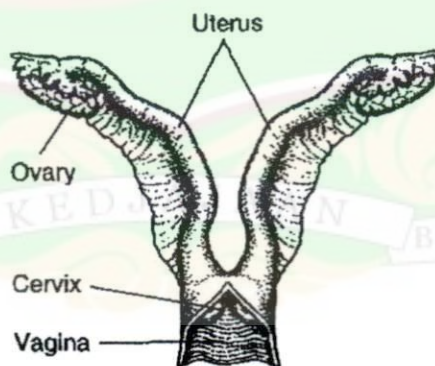
Uterus tikus memiliki 2 buah tanduk dan sebuah tubuh. Seluruh organ tersebut melekat pada dinding panggul dan dinding perut dengan perantaraan ligament uterus yang melebur (*ligamentum lata uteri*). Melalui ligament inilah uterus menerima suplai darah dan syaraf. Lapisan luar ligamentum lata uteri membentuk ligament uterus yang melingkar (*ligamentum teres uteri*).

Dinding uterus tersusun atas lapisan – lapisan yaitu ; (1) membrana serosa yang membungkus seluruh organ, (2) miometrium yang terdiri

atas tiga lapisan otot dalam susunan melingkar, lapisan otot luar yang tersusun membujur dan lapisan vaskuler yang memisahkan kedua lapisan tersebut dan (3) endometrium yang terdiri atas lapisan epithelium yang membatasi ; lumen, lapisan glandular dan jaringan pengikat.

Miometrium merupakan lapisan yang paling tebal di antara ketiga lapisan tersebut. Lapisan vaskulernya terisi oleh pembuluh darah untuk mensuplai uterus. Epithelium yang membatasi lumen uterus berbentuk kolumnar selapis. Kadang – kadang di temukan alur- alur yang melapisi epithelium bersilia ke arah servik.

Kelenjar uterus merupakan komponen yang terpenting dari endometrium. Kelenjar ini merupakan invaginasi epithelium yang berbentuk tubuler, yang juga dibatasi oleh sel-sel epithelium dengan bentuk kolumnar simpleks. Ujung distal kelenjar ini dapat lurus dan berkelok-kelok tergantung pada tahap-tahap dari siklus estrus. (Nalbandov,1990).



Gambar 2.7 Anatomi Uterus Tikus (Nalbandov,1990).

2.4.3 Siklus reproduksi

Menurut Ganong (2003) siklus reproduksi meliputi siklus ovarium, siklus endometrium uterus, siklus vagina dan siklus mammae. Secara fisiologis siklus ini sangat berkaitan antara satu sama lainnya. Siklus reproduksi dibedakan kedalam dua tahapan yaitu fase folikular dan fase luteal. Fase folikular merupakan fase perkembangan folikel sampai mencapai kematangan hingga terjadi ovulasi. Fase ini dipengaruhi oleh hormon estrogen. Sedangkan fase luteal merupakan fase sekresi progesteron oleh korpus luteum, fase ini terjadi setelah ovulasi hingga siklus berikutnya dimulai.

Tikus bersifat poliestrus yaitu hewan yang memiliki siklus reproduksi (siklus estrus) lebih dari dua kali dalam satu bulan. Lama satu siklus estrus pada tikus berlangsung 4 -5 hari (Turner dan Bagnara 1976). Berdasarkan histology vagina, siklus estrus dibagi menjadi 4 stadium, yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

a. Fase Estrus

Fase estrus merupakan periode waktu ketika betina reseptif terhadap jantan dan akan melakukan perkawinan. Pada fase estrus yang dalam bahasa latin disebut oestrus yang berarti “kegilaan” atau “gairah”, hipotalamus terstimulasi untuk melepaskan *gonadotropin releasing hormone* (GnRH). Estrogen menyebabkan pola perilaku kawin pada tikus, gonadotropin menstimulasi pertumbuhan folikel

yang dipengaruhi follicle stimulating hormone (FSH) sehingga terjadi ovulasi.

Kandungan FSH ini lebih rendah jika dibandingkan dengan kandungan *Luteinizing Hormone* (LH) maka jika terjadi coitus dapat dipastikan tikus akan mengalami kehamilan. Pada saat estrus biasanya tikus terlihat tidak tenang dan lebih aktif, dengan kata lain tikus berada dalam keadaan mencari perhatian kepada tikus jantan. Fase estrus merupakan periode ketika betina reseptif terhadap jantan dan akan melakukan perkawinan, tikus jantan akan mendekati tikus betina dan akan terjadi kopulasi (Toelihere, 2000).

Pada tahap ini vagina pada tikus betinapun membengkak dan berwarna merah. Tahap estrus pada tikus terjadi dua tahap yaitu tahap estrus awal dimana folikel sudah matang, sel-sel epitel sudah tidak berinti, dan ukuran uterus pada tahap ini adalah ukuran uterus maksimal, tahap ini terjadi selama 12 jam. Lalu tahap estrus akhir dimana terjadi ovulasi yang hanya berlangsung selama 18 jam. Jika pada tahap estrus tidak terjadi kopulasi maka tahap tersebut akan berpindah pada tahap metesterus. Pada saat estrus, vagina memperlihatkan sel-sel epitel yang menanduk, Karena itu apusan vagina biasanya dibuat pada saat estrus Adanya sumbat vagina setelah penyatuan menandakan bahwa kopulasi telah berlangsung, dan hari itu ditentukan sebagai hari kehamilan yang ke nol (Toelihere, 2000).

b. Fase Metestrus

Pada tahap metestrus birahi pada tikus mulai berhenti, aktivitasnya mulai tenang, dan tikus betina sudah tidak reseptif pada jantan. Ukuran uterus pada tahap ini adalah ukuran yang paling kecil karena uterus menciut. Pada ovarium korpus luteum dibentuk secara aktif, terdapat sel-sel leukosit yang berfungsi untuk menghancurkan dan memakan sel telur tersebut. Fase ini terjadi selama 6 jam. Pada tahap ini hormon yang terkandung paling banyak adalah hormon progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum.

Histologi fase metestrus dari smear vagina menampilkan suatu fenomena kehadiran sel-sel parabasal ke sel-sel superficial, selain itu sel darah merah dan neutrofil juga dapat diamati. Sel-sel prabasal adalah sel-sel termuda yang terdapat pada siklus estrus. Karakteristik dari sel-sel parabasal adalah sebagai berikut ; bentuknya bundar atau oval, mempunyai bagian nukleus yang lebih besar daripada sitoplasma, sitoplasmanya biasanya tampak tebal, secara umum dengan pewarnaan berwarna gelap (Hill, 2006).

c. Fase Diestrus

Tahap selanjutnya adalah tahap diestrus, tahap ini terjadi selama 2-2,5 hari. Pada tahap ini terbentuk folikel-folikel primer yang belum tumbuh dan beberapa yang mengalami pertumbuhan awal. Hormon yang terkandung dalam ovarium adalah estrogen meski kandungannya sangat sedikit. Fase ini disebut pula fase istirahat karena mencit betina sama sekali tidak tertarik pada mencit jantan. Pada apusan vagina

akan terlihat banyak sel epitel berinti dan sel leukosit. Pada uterus terdapat banyak mukus, kelenjar menciut dan tidak aktif, ukuran uterus kecil, dan terdapat banyak lendir.

d. Fase Proestrus

Fase proestrus dimulai dengan regresi korpus luteum dan berhentinya progesteron dan memperluas untuk memulai estrus. Pada fase ini terjadi pertumbuhan folikel yang sangat cepat. Fase proestrus berlangsung sekitar 2-3 hari dan dicirikan dengan pertumbuhan folikel dan produksi estrogen. Peningkatan jumlah estrogen menyebabkan pemasokan darah kesistem reproduksi untuk meningkatkan pembengkakan sistem dalam. Kelenjar serviks dan vagina dirangsang untuk meningkatkan aktifitas sekretori membangun muatan vagina yang tebal (Shearer, 2008).

Pada fase proestrus ovarium terjadi pertumbuhan folikel dengan cepat menjadi folikel pertumbuhan tua atau disebut juga dengan folikel de Graaf. Pada tahap ini hormon estrogen sudah mulai banyak dan hormon FSH dan LH siap terbentuk. Pada apusan vaginanya akan terlihat sel-sel epitel yang sudah tidak berinti (sel cornified) dan tidak ada lagi leukosit. Sel cornified ini terbentuk akibat adanya pembelahan sel epitel berinti secara mitosis dengan sangat cepat sehingga inti pada sel yang baru belum terbentuk sempurna bahkan belum terbentuk inti dan sel-sel baru ini berada di atas sel epitel yang membelah, sel-sel baru ini disebut juga sel cornified (sel yang menanduk). Sel-sel cornified ini berperan penting pada saat kopulasi

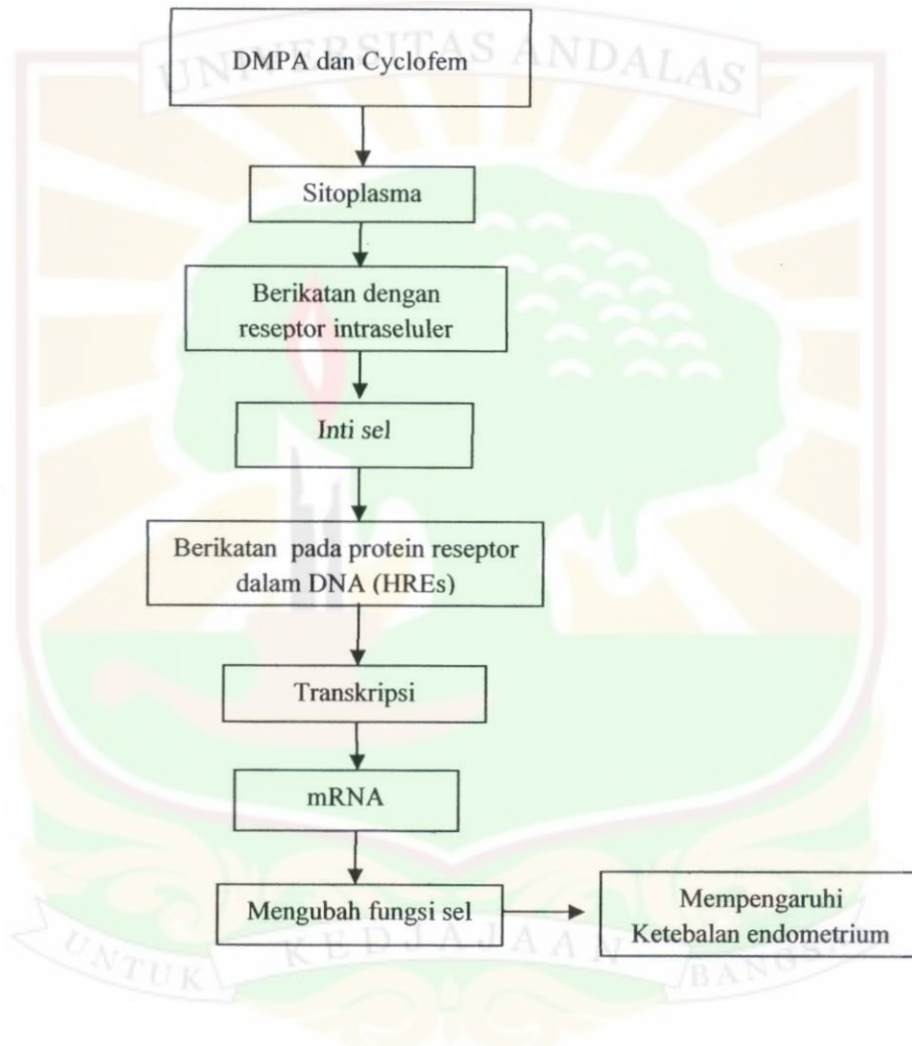
karena sel-sel ini membuat vagina pada tikus betina tahan terhadap gesekan penis pada saat kopulasi. Perilaku tikus betina pada tahap ini sudah mulai gelisah namun keinginan untuk kopulasi belum terlalu besar. Fase ini terjadi selama 12 jam. Setelah fase ini berakhir fase selanjutnya adalah fase estrus dan begitu selanjutnya fase akan berulang (Toelihere, 2000).



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konsep



Sumber : Marrib, 2004 dan Speroff, 2005

3.2. Hipotesis penelitian

Suntikan *Depo Medroxy Progesterone Acetat* (DMPA) dan Cyclofem berpengaruh pada ketebalan endometrium *Rattus norvegicus* betina strain Wistar



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Penelitian experimental yang bertujuan untuk menguji antara suatu sebab (*cause*) dengan akibat (*effect*) (Arief, 2008).

4.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian *The Post Test Only Control Goup Design* yaitu rancangan yang digunakan untuk mengukur pengaruh perlakuan pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan hasil observasi pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

4.3 Tempat Dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang untuk pemeliharaan dan pemberian perlakuan terhadap tikus. Sedangkan untuk pemeriksaan histologi ketebalan endometrium dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Penelitian ini dilaksanakan dari bulan April sampai dengan Desember 2010.

4.4 Populasi Dan Sampel

4.4.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jenis *Rattus norvegicus* strain Wistar, yang didapatkan dari unit pemeliharaan hewan percobaan Universitas Andalas Padang dengan pertimbangan bahwa tikus adalah hewan mamalia coba atau disebut hewan laboratorium karena sering digunakan pada penelitian di laboratorium.

4.4.2 Sampel

Sampel penelitian merupakan bagian dari populasi penelitian. Sampel penelitian yang digunakan adalah tikus betina dari jenis *Rattus norvegicus* strain Wistar. Sampel diambil secara acak dari seluruh populasi yang memenuhi kriteria sampel untuk sampel penelitian sebagai berikut :

- a. Tikus berjenis kelamin betina
- b. Berumur 12 – 14 minggu
- c. Memiliki berat badan 150 – 200 gram

Jumlah sampel ditentukan dengan rumus Abo Crombi yaitu ;

$$(t-1) (r-1) \geq 15$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok hewan percobaan = 3

r = jumlah hewan coba dalam tiap kelompok = ?

$$(t-1) (r-1) \geq 15$$

$$(3-1) (r-1) \geq 15$$

$$3 (r-1) \geq 15$$

$$2r - 2 \geq 15$$

$$2r \geq 15 + 2$$

$$r \geq 17/2$$

$$8,5 = 9 \text{ (dibulatkan menjadi 10)}$$

Berdasarkan perhitungan besar sample dengan menggunakan rumus diatas, maka diperoleh besar sampel/jumlah hewan coba $r = 10$ ekor tikus, dengan memperhitungkan kemungkinan terjadinya hewan coba yang mati/drop out sebesar 20%, Dengan demikian besar sampel secara keseluruhan untuk ketiga kelompok baik perlakuan maupun kontrol adalah sebanyak 30 ekor tikus betina yang meliputi :

- 4.4.2.1 Kelompok 1 berjumlah 10 ekor tikus yang tidak diberikan suntik DMPA dan Cyclofem sebagai kelompok kontrol
- 4.4.2.2 Kelompok 2 berjumlah 10 ekor tikus yang diberikan suntikan DMPA
- 4.4.2.3 Kelompok 3 berjumlah 10 ekor tikus yang diberikan suntikan Cyclofem

4.5 Variabel Penelitian

- 4.5.1 Variabel independent : suntikan DMPA dan suntikan Cyclofem

4.5.2 Variabel dependent : Ketebalan endometrium *Rattus Novergicus*
Strain Wistar

4.6 Defenisi Operasional

4.6.1 DMPA

Merupakan kontrasepsi hormonal yang berisi hormon *pregnone* (17 α -*hydroxyprogesterone derivate*) tanpa mengandung estrogen. Yang diberikan dengan dosis 0,05 ml disuntikan secara *Intra Muscular* (IM) setiap 5 hari selama 6 minggu.

Alat ukur : spuit injeksi disposable 1 ml

Hasil ukur : dalam satuan ml

Skala : nominal

4.6.2 Cyclofem

Adalah kontrasepsi suntikan kombinasi yang mengandung 25 mg *medroxy progesterone acetat* dan 5 mg estradiol sipinoat. Yang diberikan dengan dosis 0,09 ml disuntikan secara *Intra Muscular* (IM) setiap 5 hari selama 6 minggu.

Alat ukur : spuit injeksi disposable 1 cc

Hasil ukur : dalam satuan cc

Skala : nominal

4.6.3 Ketebalan endometrium

Adalah hasil pengukuran dari epitel lamina propia ke bagian dalam dekat miometrium, yang dilakukan dari ukuran tebal tertinggi dan terendah, kemudian dihitung rerata ketebalan endometrium dan melihat secara

deskripsi mikroskopis perubahan yang terjadi pada kelenjar, stroma pada endometrium.

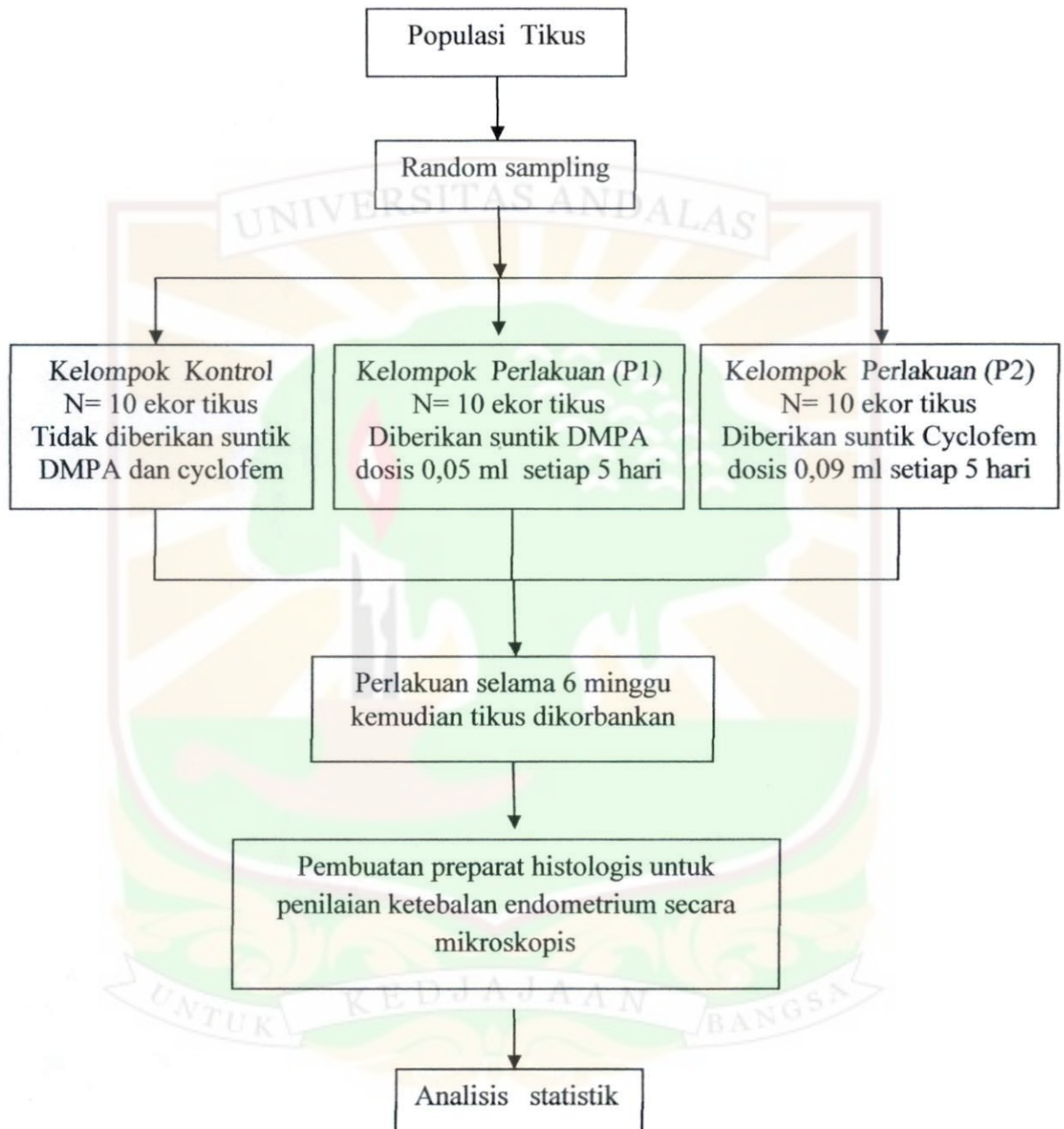
Alat ukur : Mikroskop Olympus 4-TVO 5XC-3 Japan disertai fasilitas pengukuran dalam mikrometer

Hasil ukur : dalam satuan μm

Skala : rasio



4.7 Alur Penelitian



4.8 Alat Dan Bahan Penelitian

4.8.1 Alat penelitian

1. Seperangkat tempat pemeliharaan tikus (kandang tikus)
2. Tempat makan dan minum tikus
3. Spuit disposable untuk menginjeksi DMPA dan cyclofem
4. Pisau mikrotom untuk pemotong
5. Gelas objek
6. Lilin histoplast
7. Timbangan digital MN series merk ACIS
8. Mikroskop Olympus 4 -TVO 5XC-3 Japan dengan fasilitas pengukuran dalam mikrometer.

4.8.2 Bahan penelitian

1. Tikus betina sebanyak 30 ekor
2. *Depo Medroxy Progesterone Asetat* (DMPA) dan Cyclofem
3. Pakan tikus berupa pellet dan air
4. Formalin 10%
5. Reagen prosesi jaringan yang terdiri dari xylol, alkohol bertingkat
6. Parafin
7. Entelan
8. Objek glass

9. Deck glass

10. Reagen pewarnaan hemotoxilin eosin (HE)

4.9 Prosedur Kerja

4.9.1 Tahap persiapan

1. Sebanyak 30 ekor tikus betina strain Wistar dijadikan kelompok populasi
2. Kriteria tikus berumur 12 – 14 minggu dengan berat 150 -200 gram yang ditimbang dengan timbangan digital MN series merk ACIS
3. Sebelum perlakuan dilakukan tikus dipelihara selama \pm 2 minggu untuk penyesuaian dengan lingkungan dan diberikan pakan dan minum.
4. Untuk menyamakan siklus estrus tikus, maka sebelum perlakuan diletakkan air kencing tikus jantan didalam kandang tikus betina yang berfungsi untuk merangsang estrus pada tikus betina. Kemudian tikus yang estrus dipindahkan ke tempat lain dan diberi label.
5. Tikus dikelompokkan menjadi 3 kelompok dengan rincian masing – masing kelompok terdiri dari 10 ekor tikus. Kelompok 1 (Kontrol) tidak diberikan suntik *Depo Medroxy Progesteron Asetat* (DMPA) dan Cyclofem sedangkan Kelompok 2 (P1) diberikan suntik DMPA dan kelompok 3 (P2) diberikan suntik Cyclofem.

6. Masing- masing kelompok tikus ditempatkan di kandang yang terpisah yang terbuat dari plastik dan diberi perlakuan selama 6 minggu efektif yang dibantu oleh tenaga teknis di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Unand Padang.

4.9.2 Tahap pelaksanaan

1. Suntik DMPA dengan dosis 0,05 ml dan Cyclofem dengan dosis 0,09 ml diberikan pada kelompok perlakuan dengan cara menginjektikan secara *Intra Muscular* (IM) pada otot paha setiap 5 hari.
2. Perlakuan diberikan untuk masing – masing kelompok selama 6 minggu
3. Pada hari ke 42 tikus dikorbankan dengan cara dilakukan dislokasi pada leher tikus, kemudian dibedah abdomennya dan diambil jaringan uterusnya. Jaringan uterus yang sudah diambil segera diletakkan pada wadah berisi formalin 10% dan langsung di bawa ke Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Andalas Padang untuk pemeriksaan ketebalan endometrium.

4.9.3 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan histologis ketebalan endometrium dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Universitas Andalas Padang, Alat yang digunakan untuk mengukur ketebalan endometrium adalah Mikroskop Olympus 4 –TVO 5XC-3 Japan disertai dengan fasilitas pengukuran dalam

micrometer yang dibantu oleh tenaga teknis di Laboratorium Patologi Anatomi Unand Padang dengan prosedur kerja standar sebagai berikut ;

1. Jaringan uterus hewan coba dimasukkan dalam botol berisi NBF 10% dengan volume 1 : 5, kemudian diberi label
2. Uterus dipotong di ambil bagian endometrium di beberapa tempat dengan ukuran 3-4 mm, dimasukkan dalam kaset jaringan dan diberi label.
3. Kaset jaringan dimasukkan dalam wadah berisi formalin 10% buffer fosfat (bila fiksasi belum sempurna) atau alkohol 70%.
4. Dilakukan *prosesing* jaringan dengan tahap – tahap ;
 - a. Penyempurnaan fiksasi : Formalin 10% 0-3 jam
 - b. Dehidrasi dengan menggunakan :
 - Alkohol 70% selama ½ jam
 - Alkohol 95% selama ½ jam
 - Alkohol 100% selama ½ jam
 - Alkohol 100% selama 1 jam
 - Alkohol 100% selama 1 jam
 - Alkohol 100% selama 1 jam
 - Alkohol 100% selama ½ jam
 - c. *Clearing* dengan menggunakan:
 - Xylol selama 1 jam
 - Xylol selama 2 jam
 - d. *Impregnasi* dengan menggunakan ;

Parafin selama 2 ½ jam

Parafin selama 4 jam

5. Penanaman jaringan (*embedding*) dalam cetakan, kemudian disiram dengan paraffin cair dan disimpan pada suhu 20-25° C
6. Blok paraffin yang sudah dibuat, didinginkan dalam lemari es
7. Pemotongan preparat menggunakan mikrotom dengan ketebalan 5μ
8. Potongan tipis blok paraffin dimasukkan dalam *floating bath*, kemudian ditempelkan pada objek glass
9. Slide diwarnai dengan hemotoksilin eosin (HE)
10. Slide diberi antelan, ditutup dengan deckglass dan dilihat dibawah mikroskop (Endardjo, 2008)

4.10 Pengumpulan dan Pengolahan Data

4.10.1 Pengumpulan Data

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti menyediakan lembar observasi yang dapat menjadi petunjuk teknis pelaksanaan intervensi yang meliputi kelompok sampel, jadwal pemberian suntikan DMPA dan cyclofem dan lama penyuntikan DMPA dan Cyclofem.

4.10.2 Pengolahan Data

Setelah data dikumpulkan dilanjutkan dengan proses pengolahan data (Ridwan,1999) dengan langkah - langkah sebagai berikut :

a. *Editing data*

Proses ini dilakukan ditempat pengumpulan data sehingga jika terdapat kekurangan data dapat segera diperbaiki.

b. *Coding data*

Kegiatan ini dimaksud untuk mengkode data

c. *Entry data*

Setelah data selesai *dicoding*, maka tahap selanjutnya adalah memasukan data ke dalam file statistik yang telah dipersiapkan sebelumnya.

d. *Cleaning data*

Setelah data selesai *dientry*, data yang telah ada belum langsung dianalisis. Data yang telah ada dipastikan sudah benar.

4.11 Analisis Data

Data yang diperoleh diolah dan di analisa dengan uji *Anova* dengan derajat kepercayaan 95%, jika didapat hasil yang bermakna dari uji *Anova* dilanjutkan dengan uji statistik *Post Hoc Test (Multiple Comparisons)* jenis *Bonferroni*.

4.12 Etika penelitian

Etika penelitian pada hewan coba yaitu menggunakan hewan coba pada laboratorium hanya diizinkan bila diperlukan dan hanya dengan perlakuan yang baik. Etika perlakuan pada hewan coba merupakan etika

moral yang secara prinsip ditandai dengan adanya pengakuan terhadap nilai hakiki hewan coba tersebut. Oleh karena itu kewajiban kita untuk memperlakukan hewan coba secara terhormat sesuai dengan nilai hakiki mereka, dalam hal penelitian ini, yang perlu dilakukan antara lain perawatan tikus dalam kandang, terpenuhinya pemberian makan, minum dan aliran udara ke dalam kandang, perlakuan yang baik saat penelitian, pengambilan unit analisis penelitian dan pemusnahan.



BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 30 ekor tikus betina, umur 12-14 minggu dengan berat badan berkisar 150-200 gram, yang dibagi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol, P1 dan P2. Kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak diberi perlakuan, sementara kelompok P1 adalah kelompok yang diberi suntikan DMPA dengan dosis 0,05 ml, sedangkan kelompok P2 adalah kelompok yang diberi suntikan Cyclofem dengan dosis 0,09 ml. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

5.1 Ketebalan endometrium *Rattus Novergicus* betina strain wistar.

Tabel 5.1 Hasil Uji *ANOVA* terhadap Rata – Rata Ketebalan Endomterium *Rattus Novergicus* Betina Strain Wistar.

Kelompok	Ketebalan Endometrium (μm) (Mean \pm SD)	P
Kontrol	1192,57 \pm 428,94	< 0,00
P1 (DMPA)	493,17 \pm 114,96	
P2 (Cyclofem)	1577,17 \pm 694,99	

Pada tabel 5.1 terlihat perbedaan yang sangat signifikan rata – rata ketebalan endometrium antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p < 0,001$) setelah dilakukan uji *Anova*. Dengan demikian perlu dilanjutkan

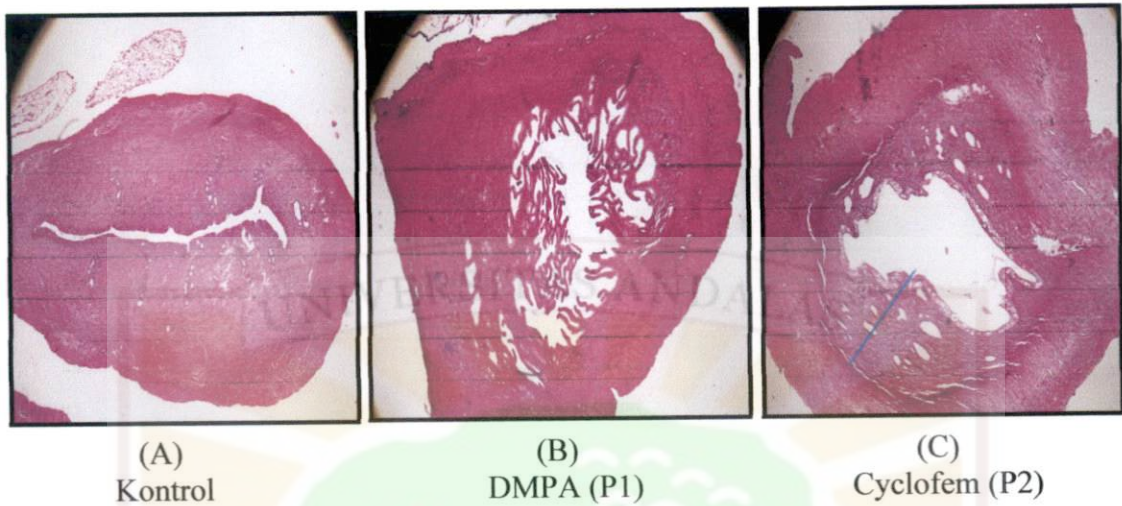
dengan uji *Pos Hoc Test Bonfferoni*, untuk mengetahui lebih jelas kebermaknaan perbedaan rata –rata ketebalan endometrium.

Tabel 5.2 Hasil Uji *Pos Hoc Test Bonfferoni* terhadap Rata – Rata Ketebalan Endometrium *Rattus Novergicus* Betina Strain Wistar.

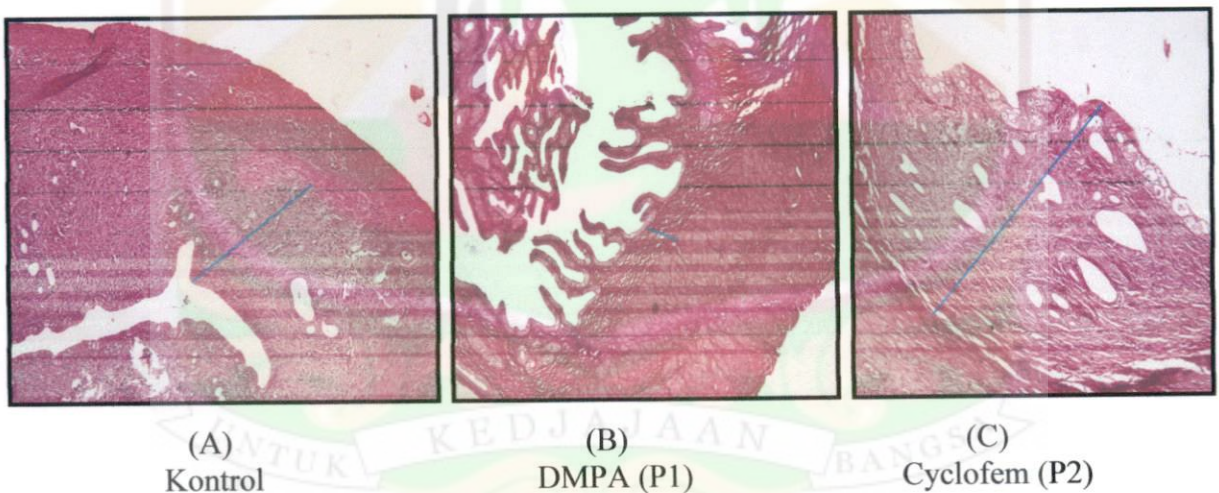
Kelompok Perlakuan	Kelompok Perlakuan	P
Kontrol	P1 (DMPA)	0,023
	P2 (Cyclofem)	0,375
P1 (DMPA)	P2 (Cyclofem)	0,000

Berdasarkan hasil uji *Pos Hoc Test Bonfferoni*, terlihat bahwa rata – rata ketebalan endometrium antara kelompok kontrol dengan kelompok P1 menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), sedangkan antara kelompok kontrol dengan kelompok P2 menunjukkan tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$). Untuk antar perlakuan diperoleh perbedaan rata- rata ketebalan endometrium yang signifikan ($P < 0,05$) yaitu antara kelompok P1 dan kelompok P2.

5.2 Gambaran Histologis Ketebalan Endometrium pada *Rattus norvegicus* betina strain Wistar



Gambar 5.2.a Perbandingan gambaran histologis ketebalan endometrium pada *Rattus Norvegicus* betina strain Wistar dengan pembesaran (4x10).



Gambar 5.2.b Perbandingan gambaran histologis ketebalan endometrium pada *Rattus Norvegicus* betina strain Wistar dengan pembesaran (10x10). Pada kelompok kontrol (A) terlihat stroma endometrium lebih longgar, permukaan endometrium lebih rata. Pada kelompok DMPA (B) terlihat permukaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, stroma lebih padat dan sedikit sedangkan pada kelompok Cyclofem (C) terlihat Permukaan endometrium lebih datar, kelenjar lebih banyak dan tidak beraturan, stroma lebih longgar.

Pada kelompok kontrol dapat dilihat secara mikroskopik permukaan endometrium lebih rata dengan epitel permukaan kolumnar. Kelenjar berkelompok, tubulus dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar dengan stroma agak longgar. Pada kelompok DMPA dapat dilihat bahwa, permukaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, dimana kelenjar lebih rapat dan lebih dekat ke permukaan, kelenjar tidak mengalami hiperplasia, sebagian epitel permukaan kolumnar bentuk kuboid sampai kolumnar, stroma lebih padat dan sedikit, pembuluh darah sebagian hiperemis. Sedangkan pada kelompok Cyclofem dapat dilihat bahwa, permukaan endometrium lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel bervakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi eosinofilik. Kelenjar berbentuk tubulus, sebagian melebar dilapisi kuboid sampai kolumnar dengan stroma terlihat lebih longgar.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Gambaran histologist ketebalan endometrium akibat pemberian DMPA

Hasil penelitian pada tabel 5.1 menunjukkan rata – rata ketebalan endometrium pada kelompok (P1) DMPA adalah $493,17\mu\text{m} \pm 114,96$ hasil ini lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol $1192,56\mu\text{m} \pm 428,94$.

Hal ini sama dengan penelitian Song Yu (1995) yang menyatakan bahwa progesteron mempengaruhi morfologis endometrium yang bervariasi dari penekanan pertumbuhan kelenjar endometrium melalui desidua stroma dan infiltrasi leukosit sampai pada atrofi kelenjar dan nekrosis pada stroma.

Hal ini disebabkan karena DMPA mengandung hormon progesterone. Hormon ini akan mengurangi proliferasi yang dimiliki hormon estrogen baik terhadap epitel vagina maupun mengubah epitel uterus dari fase proliferasi ke fase sekresi.

DMPA bekerja menghambat sekresi dari gonadotropin sehingga akan mencegah terjadinya maturasi dari folikel primer di ovarium dan juga mencegah ovulasi serta menyebabkan penipisan endometrium. Sebagai efek progestational tambahan, DMPA juga menyebabkan perubahan transformasi abortif sekretorik pada endometrium, yang lambat laun akan menjadi atrofi (Mishell, 1996).

Progesteron menstimulasi suatu respon inflamasi di dalam jaringan endometrium, sehingga jumlah total leukosit didalam endometrium meningkat nyata hingga sampai 40 % stroma. Infiltrat inflamasi dari leukosit ini termasuk netrofil, eosinofil dan makrofag atau monosit ditarik oleh kemokin yang

disintesis oleh sel – sel endometrium. Lekosit menghasilkan bermacam – macam molekul regulator termasuk sitokin, kemokin dan banyak enzim yang berkontribusi terhadap endometrium.

Degradasi enzimatik progresif dari endometrium pada akhirnya merusak sistim vaskuler venosa dan kapiler subpermukaan, menyebabkan perdarahan intersisial dari membran permukaan memungkinkan darah untuk keluar ke dalam rongga endometrium. Pada akhirnya, degenerasi meluas ke lapisan fungsional terdalam dimana ruptur arteriol – arteriol basal berkontribusi terhadap perdarahan. Deskuamasi dimulai pada fundus dan secara bertahap meluas ke arah istmus. Hasil akhirnya adalah endometrium menjadi tipis dan dangkal (Speroff, 2005).

Hal ini sama dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Fraser (1992) memperlihatkan bahwa penggunaan hormon steroid khususnya progesteron dapat meningkatkan radikal bebas. Adanya peningkatan radikal bebas disebabkan oleh aktivasi sel – sel makrofag sebagai reaksi terhadap adanya nekrosis jaringan endometrium yang di rangsang oleh progesteron.

Secara mikroskopis terlihat jauh berbeda antara kelompok P1 dengan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol dapat dilihat permukaan endometrium lebih rata dengan epitel permukaan kolumnar. Kelenjar berkelompok, tubulus dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar, terlihat stroma agak longgar. Jika di bandingkan dengan P1 dapat dilihat permukaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papilla dimana kelenjar lebih rapat dan lebih dekat ke permukaan, kelenjar tidak mengalami hiperplasia. Sebagian epitel permukaan kolumnar

bentuk kuboid sampai kolumnar, pembuluh darah hiperemis dengan stroma lebih sedikit.

Pemakaian KB suntik DMPA berdampak pada endometrium yaitu endometrium menjadi dangkal dan atropis dengan kelenjar yang tidak aktif, sehingga stroma menjadi oedematous. Pemakaian jangka lama, membuat jaringan endometrium dapat menjadi sedikit (Hartanto, 2004).

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan dan teori tentang adanya pengaruh pemberian DMPA terhadap ketebalan endometrium yang akan berdampak pada penipisan endometrium, maka akseptor yang memakai kontrasepsi ini perlu melakukan *follow up* secara teratur.

6.2 Gambaran histologis ketebalan endometrium akibat pemberian Cyclofem

Hasil penelitian pada tabel 5.1 menunjukkan rata – rata ketebalan endometrium pada kelompok (P2) Cyclofem adalah $1577 \mu\text{m} \pm 694,99$ hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol $1192,56 \mu\text{m} \pm 428,94$.

Hal ini sama dengan penelitian Charles (2001) yang dilakukan pada 2 kelompok dengan perlakuan memberikan estradiol dan tamoxifen, dimana hasilnya pemberian estradiol meningkatkan ketebalan endometrium akibat terjadinya proliferasi dari endometrium. Sedangkan secara morfologis terlihat efeknya yang dapat menyebabkan fibrosis stroma dan perubahan kistik.

Hal ini disebabkan karena Cyclofem mengandung 25 mg *medroxy progesterone acetat* dan 5 mg estradiol sipinoat, dimana hormon estrogen merupakan hormon seks steroid yang berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan seksual sekunder betina, seperti kelenjar mammae dan organ

reproduksi yang lain. Pengaruh estrogen dalam jaringan reproduksi, terutama memacu proliferasi sel (Ganong, 2003).

Mekanisme kerja kontrasepsi suntik Cyclofem adalah menghambat hipotalamus untuk mensekresikan hormon GnRH, hipopisis anterior menghambat FSH dan LH sehingga tidak terjadi maturasi folikel primordial di ovarium dan tidak terbentuknya estrogen oleh sel granulosa di folikel. Berbeda dengan DMPA endometrium menjadi tipis, sedangkan pada Cyclofem akan terjadi proliferasi pada endometrium, hal ini disebabkan karena adanya kandungan hormon estrogen di kontrasepsi yang di suntikan (Hartanto, 2004).

Berdasarkan penelitian Tang (1994) yang memberikan estradiol secara subkutan mengakibatkan hiperplasia dan adenomatosa, berbeda dengan pemberian progesteron yang menyebabkan atrofi kelenjar endometrium. Meskipun pemberian estrogen dan progesterone diberikan secara serentak juga menyebabkan hiperplasia.

Dalam keadaan normal estrogen mengakibatkan kelenjar dan stroma mengalami proliferasi, jika diberikan estrogen sintetik maka akan menyebabkan perubahan pada kelenjar, stroma menjadi hiperplasia. Kelenjar terlihat lebih banyak dan tersebar secara tidak beraturan (Mutter, 2007)

Aktivitas estrogen didalam sel dimulai setelah terjadi ikatan estrogen dengan reseptor didalam sitosol. Kompleks estrogen dan reseptor selanjutnya berdifusi ke dalam inti sel dan melekat pada DNA. Ikatan kompleks estrogen – reseptor dengan DNA menginduksi sintesis dan ekspresi mRNA berupa sintesis protein sehingga meningkatkan aktifitas sel target, yang di tunjukan dengan terjadinya proliferasi sel (Ganong, 2003; Campbell *et al.*, 2004).

Secara mikroskopis terlihat jauh berbeda antara kelompok kontrol dengan P2. Pada kelompok kontrol dapat dilihat permukaan endometrium lebih rata dengan epitel permukaan kolumnar. Kelenjar berkelompok, tubulus dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar, terlihat stroma agak longgar. Jika di bandingkan dengan P2 dapat dilihat bahwa, permukaan endometrium lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel bervakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi eosinofilik. Kelenjar berbentuk tubulus, sebagian melebur dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar, stroma lebih longgar.

Sama dengan penelitian yang dilakukan Andrea (2004) menyatakan bahwa, pemberian Cyclofem dapat menyebabkan stroma longgar, jumlah kelenjar semakin banyak dan terdapat epitel kelenjar pseudostratified.

Dari hasil penelitian dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan ketebalan endometrium pada kelompok 2 dibandingkan pada kelompok kontrol. Jika terjadi proliferasi yang sangat cepat dapat memacu timbulnya keganasan pada sel endometrium yang berujung pada kanker. Sehingga sangat diperlukan *follow up* bagi pemakai kontrasepsi hormonal ke tenaga kesehatan.

6.3 Perbedaan gambaran histologis ketebalan endometrium akibat pemberian DMPA dan Cyclofem

Untuk mengetahui kelompok mana yang paling berpengaruh terhadap rata – rata ketebalan endometrium, maka di lanjutkan uji *Post Hoc Tes Bonferoni* dari hasil uji tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara P1 dan P2, dimana nilai $P = 0,000$ ($p < 0,05$).

Penelitian ini sama dengan Pathol (1993) menyatakan bahwa pemberian hormon menyebabkan perubahan histologi pada endometrium, pada pemberian progesteron menyebabkan atrofi. Dan pemberian estrogen membuat kelenjar menjadi aktif dan hiperplasia endometrium. Sama dengan penelitian Moghaddam (2006) menyatakan bahwa, proliferasi sel dipengaruhi hormonal. Dimana estrogen merangsang proliferasi, sementara depo medroxy progesterone asetat akan menghambat proliferasi sel.

Mekanisme kerja kontrasepsi suntik DMPA adalah menghambat sekresi dari gonadotropin sehingga akan mencegah terjadinya maturasi dari folikel primer di ovarium dan juga mencegah ovulasi serta menyebabkan penipisan endometrium (Mishell, 1996). Sedangkan mekanisme kerja kontrasepsi suntik Cyclofem adalah menghambat hipotalamus untuk mensekresikan hormon GnRH, FSH dan LH sehingga tidak terjadi maturasi folikel primordial di ovarium dan tidak terbentuknya estrogen oleh sel granulosa di folikel. Berbeda dengan DMPA endometrium menjadi tipis, sedangkan pada Cyclofem akan terjadi proliferasi pada endometrium, hal ini disebabkan karena adanya kandungan hormon estrogen di kontrasepsi yang disuntikan (Hartanto, 2004).

Menurut sebuah studi yang dipublikasikan dalam *Annals of epidemiology*, bahwa wanita yang menggunakan kontrasepsi progesteron memiliki risiko lebih rendah menderita hiperplasia endometrium, karena hiperplasia diakibatkan oleh efek estrogen (Leong, 2010)

Berdasarkan hasil penelitian dapat dilihat pada kelompok P1 terjadi penurunan ketebalan endometrium, sedangkan pada kelompok P2 berbanding terbalik dengan kelompok P1, dimana terjadi peningkatan ketebalan endometrium

3x lipat dibanding dengan kelompok P1, hal ini disebabkan pengaruh hormon progesteron terhadap perubahan sekresi pada endometrium, yang lambat laun akan menjadi atropi dan hormon estrogen mengakibatkan kelenjar dan stroma mengalami proliferasi.



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan analisa hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa :

- a. Pemberian suntik *Depo Medroxy Progesteron Asetat* (DMPA) berpengaruh terhadap penipisan endometrium
- b. Pemberian suntik *Cyclofem* berpengaruh terhadap proliferasi sel endometrium
- c. Ada perbedaan gambaran histologi ketebalan endometrium akibat pemberian suntik *Depo Medroxy Progesteron Asetat* (DMPA) dengan cyclofem.

7.2 Saran

- a. Sebaiknya di lakukan sosialisasi lebih lanjut kepada akseptor KB, khususnya yang menggunakan kontrasepsi hormonal dengan melakukan follow up secara teratur pada tenaga kesehatan, karena efek samping dari pemakaian kontrasepsi suntik bersifat individual.
- b. Dilakukan penelitian lebih lanjut tentang efek pemakaian kontrasepsi DMPA dan Cyclofem terhadap struktur sel endometrium.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrea, L and Aberdeen G,W. 2004. *Effect Of Estrogen on Vascular Endothelial Growth Permeability Factor Expression by Glandular Epithelial and Stromal Cells in the Baboon Endometrium*. Journal Molekuler of Endokrinologi.
- Arief, M. 2008. Pengantar Metodologi Penelitian untuk Ilmu Kesehatan. Solo: Sebelas Maret University Press.
- BKKBN. 2009. Profil Gambaran Program KB Nasional Provinsi Sumatera Barat. BKKBN Sumbar.
- BKKBN. 2007. Rapat Kerja Progam KB Nasional. Provinsi Sumatera Barat. BKKBN Sumbar.
- Baziad, A. 2003. Endokrinologi Gynekologi. Jakarta; Media Aesculapius FK-UI.
- Burkit et al,. 1993. *Wheaters Functional Hystology a Text and Colour Atlas. Third ed Churchill Livingstone Edinburg*.
- Carlos, J,. Carneiro, J and Okelley, O. 1997. Histologi dasar Edisi 8. Alih Bahasa; Jan Tambayong. Jakarta: EGC.
- Charles, E,W. 2001. *Endometrial of Tamoxifen and Low Dose Estradiol Combination Therapy*. Journal Molekuler of Endokrinologi.
- Chatterton, RT. 1997. *Pharmacology of contraceptive Steroid*. in : Sciarra. J eds. *Fertility Regulation. Psychosomatic Problems and Human Sexuality*, revised ed Philadelphia. Lippincott Raven.
- Cunningham,FG. Donal, M and Gant, NF. 1997. *Williams obstetri 20th ed Connecticut*; Prentice Hall Internasional.
- Dellman and Brown. 1992. *Histology Veteriner II third Edition*. Alih bahasa; R.Hartono. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Endardjo. 2008. Pedoman Penanganan Bahan Pemeriksaan untuk Histopatologi. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia.
- Fawcett, D. 2002. Buku Ajar Histologi Edisi 12. Alih Bahasa; Jan Tambayong. Jakarta: EGC.
- Fraser, J and Song, Y. 1995. *Effects of Progesteron on Human Endometrium*. Journal of Obstetri and Ginecology.

- Ganong. 2003. Fisiologi Kedokteran Diterjemahkan oleh; Andrianto J Oswari (ed). Jakarta : EGC.
- Skett, P and Gibson, G. 1991. Pengantar Metabolisme Obat. Terjemahan ; Iis Aisyah B. universitas Indonesia – Press.
- Golfien, A. 1992. *The Progestin*. In Katzung BG, Editor *Basic and Clinical Pharmacology*, 5th ed. Norwalk: Apleton and Large.
- Guyton dan Hall. 1997. Fisiologi Kedokteran edisi 9. Jakarta: EGC.
- Hanafiah, MJ. 1997. Haid dan Siklusnya, Ilmu Kandungan edisi 2. dalam Winkjosastro H Syaifuddin AB, Sumapraja S. Jakarta; Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo.
- Hartanto, H. 2004. Keluarga Berencana dan Kontrasepsi. Jakarta: Pustaka Sinar harapan.
- Hill, M. 2006. *Estrous Cyle*. *The University of New South Wales*. Sidney.
- Janika, A. 2004. Hubungan Kadar *Hormone* Estradiol 17- β Dan Tebal Endometrium Uterus Mencit (*Mus Musculus L*) Selama Satu Siklus Estrus. Semarang : Laboratorium Biologi Struktur Dan Fungsi Hewan Jurusan Biologi FMIPA UNDIP.
- Jhonson and Evierit. 1998. *Essential Reproduction Third Edition*. Blackwett Sci Publ. London.
- Kaunitz, A. 1995. *Injectable Contraception with Depo medroxy Progesteron Acetat current Status*. The Journal of Obstetry and Gynekology.
- Kaunitz, A. 2001. *Injectable Long Acting Contraseptiv*. The Journal of Contraseptive : 2001.
- Kupesic, S and Kurjak A. 2002. *Prediator of IVF Out Comes By Three Dimensional Ultrasound Human Reproduksi*.
- Leong, K. *The Safety oral Contarceptive Use in Women With Uterine Hyperlasia*. The Journal of Contraseptive : 2010
- Lesny, K and Tellow RL. 1999. *Ultrasound Evalution of Uterinezonal Anatomy During In Vitro Fertilization and Embyo Transfer*. Journal Human Reproduksi.
- Malole dan Pramono. 1976. Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Dirjen Pendidikan Tinggi Pusat. Bogor: IPB-Press.

- Manne, PA. 1997. *Effectiveness of Cyclofem in the Treatment of Depo Medroxy Progesterone Asetat Induced Amenorrhea*. The Journal of Contraception.
- Marieb, EN. 2004. *Human Anatomy and Phisiology* 6th ed Pearson Education Inc.
- Mishell. 1996. *Steroid Contraception.Clinical Aspect*. Journal Reprouksi Medical:
- Mishell. 1996. *Pharmacokinetics of Depo medroxy Progesteron Acetat Contraception*. Journal Reproduksi.
- Mochtar,R. 1998. Kontrasepsi dalam Sinopsis Obstetri Edisi Kedua Jilid 2. Jakarta: EGC.
- Moghadam, H. 2006. *The Hormone Replacement Therapy Drug Sibolone Acts Very Similar to Medroxy Progesterone Asetat in an Estrogene Responsive Endometrial Cancer Cell Line*. Journal of molekuler endokrinologi.
- Murray, R. et.al. 2003. Biokimia Harper Edisi 25 terjemahkan oleh Andry Hartono. Jakarta.
- Mutter, G. 2007. *The Beningn Endometrial Hyperplasia Sequence*. Harvard Medical School Division of Womens and perinatal pathology Brigham Hospital Boston.
- Nahal, N. 1999. *Once – A Month Injectable Contraceptive, Cyclofem And Mesigyna In Egypt Efficacy Causes Of Discontinuation And Side Effects*. Internasional Journal Contraception.
- Nalbandov,AV. 1990. Fisiologi reproduksi pada mamalia dan unggas. Fiologi komparatif pada hewan domestikasi dan laboratorium serta manusia : UI – Press.
- Noviawaty, D. 2009. Panduan Lengkap Pelayanan KB Terkini. Jogjakarta: Mitra cendikia.
- Pathol, M. 1993. *Effect of Hormon Therapy on the Endometrium Departemen of Pathology*, Mount Sinai Medical Center. New York.
- Ridwan, A.1999. Modul Mata Kuliah Statistik. AKZI DEPKES Palembang.
- Scwalie, PC,et al., 1997. *The Effect of Depo medroxy Progesteron Acetat on Pituitary and Ovarian Function and return of Fertility following its Discontinuation*. Journal Contraception.
- Shearer, J.K. 2008. *Reproductive Anatomy and physiology of Dairy- Cattle*. University of Florida. Florida.

- Smit and Mangkoewidjojo. 1988. Pemeliharaan Pembiakan dari Penggunaan Hewan Percobaan di daerah Tropis. Jakarta: UI-Press.
- Soetrisno. 1993. Pola Menstruasi dan Kelangsungan Pemakaian Cycloprovera dengan Depoprovera.
- Song, Y. 1995. *Effects of Progesteron on Human Endometrium*. Journal of Obstetri and Ginecology.
- Speroff, L. and Kase NG. 1996. *Long Methods of Contraseption Clinical Gynecologic endocrinology and fertility-6th ed* Baltimore.
- Syaifudin. 2003. Kontrasepsi Progestin dalam Buku Panduan Praktis Pelayanan Kontrasepsi. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono.
- Tang, FY. 1994. *Effect of Estrogen and Progestin on the Depelopment of Endometrial Hyperplasia in the Richer Ratts*. Journal Human Reproduksi.
- Toelihere. 2000. Fisiologi Reproduksi pada Ternak; Bandung; Angkasa Bandung.
- Turner and Bagnara. 1976. Endokrin Umum. Surabaya; Airlangga.
- Wibowo. 1994. Ilmu Kandungan edisi ke-3. Jakarta; Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo.
- Widodo, M.A. 1997. Xenobiotik dan Radikal Bebas pada Patogenitas Penyakit. Kumpulan Makalah Seminar dan Lokakarya Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

LAMPIRAN



MASTER TABEL

Pengaruh Pemberian Suntik Depo Medroxy Progesteron Asetat (DMPA) dan Cyclofem
Terhadap Ketebalan Endometrium Rattus Novergicus Betina Strain Wistar

PREPARAT Kontrol (K)	Ketebalan Endometrium				Rata - Rata Ketebalan Endometrium	Deskripsi Mikroskopis
	Uterus Kiri		Uterus Kanan			
	LP 1	LP 2	LP 3	LP 4		
Kontrol 1	703.39	971.32	210.39	1976.47	965.39	Jaringan endometrium dengan bagian tubuh yang agak menonjol ke permukaan dilapisi epitel kolumnar. Stroma longgar dan serbukan limfosit ringan, leukosit PMN, kelenjer berbentuk tubulus kecil - kecil dilapisi epitel kuboid
Kontrol 2	899.19	3032.47	463.59	3072.21	1866.87	Permungkaan endometrium tidak rata, epitel permungkaan kolumnar, Stroma longgar dan serbukan limfosit ringan - sedang, leukosit PMN, limfosit ada, sel radang sampai ke perimetrium. Kelenjer berkelompok, bentuk tubulus dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar.
Kontrol 3	336.82	1951.08	611.6	2269.46	1292.24	Permungkaan endometrium tidak rata, epitel permungkaan kolumnar, Stroma agak longgar dan serbukan limfosit sedang sampai ke perimetrium, leukosit PMN, limfosit ada, Kelenjer berkelompok, bentuk tubulus dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar.
Kontrol 4	409.46	1901.42	901.77	3616.15	1707.20	Permungkaan endometrium terlihat lumen agak besar dan sedikit tonjolan, epitel permungkaan kolumnar, stroma agak longgar dan serbukan limfosit sedang, leukosit PMN, limfosit ada, Kelenjer berkelompok, bentuk tubulus, dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar.
Kontrol 5	603.62	2042	858.18	1711.68	1303.87	Jaringan endometrium dengan bagian tubuh yang agak menonjol ke permukaan dilapisi epitel kolumnar. Stroma agak longgar dan serbukan limfosit sedang, leukosit PMN, kelenjer berbentuk tubulus kecil - kecil dilapisi epitel kuboid samapi kolumnar
Kontrol 6	316.6	832.02	228.8	1281.88	664.83	Permungkaan endometrium tidak rata, epitel permungkaan kolumnar, Stroma agak longgar dan serbukan limfosit ringan sampai sedang, leukosit PMN, limfosit ada. Kelenjer berkelompok, bentuk tubulus dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar.
Kontrol 7	217.21	870.54	206	863.31	539.27	Permungkaan endometrium tidak rata, epitel permungkaan kolumnar, Stroma agak longgar dan serbukan limfosit sedang terutama didaerah endometrium, leukosit PMN, limfosit ada. Kelenjer berkelompok, bentuk tubulus dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar.
Kontrol 8	394.04	1854.93	783.4	2121.63	1288.50	Endometrium dengan tonjolan sedikit, epitel permungkaan kolumnar, stroma agak longgar dan serbukan limfosit sedang sampai ke perimetrium, leukosit PMN, limfosit ada, Kelenjer berkelompok, bentuk tubulus dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar ber vakuola
Kontrol 9	638.5	1856.99	1126.48	2047.04	1417.25	Permungkaan endometrium tidak rata, lumen kelenjar sebagian melebar dan berkelok, epitel permungkaan kolumnar, Stroma longgar, serbukan limfosit ringan, leukosit PMN, limfosit ada Kelenjer berkelompok, bentuk tubulus agak panjang lumen berkelok, dilapisi epitel kolumnar
Kontrol 10	1031.19	1149.96	308.78	1031.19	880.28	Permungkaan endometrium lebih rata, epitel permungkaan kolumnar, Stroma agak longgar dan serbukan limfosit sedang, leukosit PMN, limfosit ada. Bentuk tubulus dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar.
Rata - Rata					1192.57	
Satuan Ukuran :µm						

Satuan Ukuran : μm

MASTER TABEL

**Pengaruh Pemberian Suntik Depo Medroxy Progesteron Asetat (DMPA) dan Cyclofem
Terhadap Ketebalan Endometrium Rattus Novergicus Betina Strain Wistar**

PREPARAT DMPA (P1)	Ketebalan Endometrium				Rata - Rata Ketebalan Endometrium	Deskripsi Mikroskopis
	Uterus Kiri		Uterus Kanan			
	LP 1	LP 2	LP 3	LP 4		
Tikus 1	109.29	463.75	259.04	511.16	335.81	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, kelenjer lebih rapat, lebih dekat ke ke permungkaan, kelnjern hiperplasia. Sebagian epitel permungkaan kolumnar bentuk kuboid sampai kolumnar. Stroma lebih padat dan sedikt, serbukan limposit minimal. Leukosit PMN minimal, pembuluh darah sebagian hyperemisis
Tikus 2	279.7	871.34	100.34	563.22	453.65	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, kelenjer lebih rapat, lebih dekat ke permungkaan, kelenjer tidak hiperplasia. Sebagian epitel permungkaan kolumnar bentuk kuboid sampai kolumnar. Stroma lebih padat dan sedikt, serbukan limposit minimal. Leukosit PMN minimal, pembuluh darah sebagian hyperemisis
Tikus 3	155.69	952.4	176.05	868.69	538.21	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, beberpa kelenjer berada diantara stroma. Sebagian epitel permungkaan kolumnar bentuk kuboid sampai kolumnar serbukan limposit minimal. Leukosit PMN minimal .
Tikus 4	397.88	789.7	450.63	408.55	511.69	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, kelenjer lebih rapat, lebih dekat ke permungkaan, kelenjer hiperplasia. Sebagian epitel permungkaan kuboid sampai kolumnar. Stroma lebih padat dan sedikt, serbukan limposit minimal. Leukosit PMN minimal, pembuluh darah sebagian hyperemisis
Tikus 5	271.09	960.92	229.69	983.59	611.32	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, kelenjer lebih rapat, lebih dekat ke permungkaan, kelenjer tidak hiperplasia, fibrokolagen, Bentuk kuboid sampai kolumnar. Stroma lebih padat dan sedikt, serbukan limposit minimal. Leukosit PMN minimal, pembuluh darah sebagian hyperemisis
Tikus 6	292.03	607	255.12	1353.96	627.03	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, kelenjer lebih rapat, lebih dekat ke permungkaan, kelenjer hiperplasia. Sebagian epitel permungkaan kolumnar bentuk dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma lebih padat dan sedikt, serbukan limposit sedikit. Leukosit PMN minimal, pembuluh darah sebagian hyperemisis
Tikus 7	226.5	463.62	294.14	601.16	396.36	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, kelenjer lebih rapat, lebih dekat ke permungkaan, kelenjer tidak hiperplasia. Sebagian epitel permungkaan kolumnar bentuk dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma lebih padat dan sedikt, serbukan limposit sedikit, Leukosit PMN minimal, pembuluh darah sebagian hyperemisis

Tikus 8	278.45	511.79	190.02	340.4	330.17	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, kelenjer lebih rapat, lebih dekat ke permungkaan, kelenjer tidak hiperplasia. Sebagian epitel permungkaan kolumnar bentuk dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma lebih padat dan sedikt, serbukan limposit sedikit. Leukosit PMN minimal, pembuluh darah sebagian hyperemisis
Tikus 9	244.03	509.82	509.89	1307.07	642.70	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, kelenjer lebih rapat, lebih dekat ke permungkaan, kelenjer tidak hiperplasia. Sebagian epitel permungkaan kolumnar bentuk dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma agak longgar, serbukan limposit sedikit. Leukosit PMN minimal, pembuluh darah sebagian hyperemisis
Tikus 10	196.03	1054.48	106.51	582.15	484.79	Permungkaan endometrium berbentuk tonjolan kecil seperti papila, kelenjer lebih rapat, lebih dekat ke permungkaan, kelenjer tidak hiperplasia. Sebagian epitel permungkaan kolumnar bentuk dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma agak longgar, serbukan limposit sedikit. Leukosit PMN minimal, pembuluh darah sebagian hyperemisis
Rata - Rata					493.17	

Satuan Ukuran : μ m



MASTER TABEL

Pengaruh Pemberian Suntik Depo Medroxy Progesteron Asetat (DMPA) dan Cyclofem Terhadap Ketebalan Endometrium Rattus Novergicus Betina Strain Wistar

PREPARAT CYCLOFEM (P2)	Ketebalan Endometrium				Rata - Rata Ketebalan Endometrium	Deskripsi Mikroskopis
	Uterus Kiri		Uterus Kanan			
	LP 1	LP 2	LP 3	LP 4		
Tikus 1	537.09	1079.25	165.59	448.26	557.55	Permungkaan lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer berbentuk tubulus, sebagian melebar dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma agak longgar serbukan sel minimal.
Tikus 2	189.31	1040.63	315.53	748.35	573.46	Permungkaan lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer berbentuk tubulus, sebagian melebar dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma agak longgar serbukan sel minimal.
Tikus 3	55.24	459.37	186.56	504.49	301.42	Permungkaan ada yang menonjol sedikit, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer berbentuk tubulus, sebagian melebar epitel dilapisi kuboid sampai kolumnar. Stroma agak longgar serbukan sel minimal.
Tikus 4	709.75	3843.46	985.6	2436.07	1993.72	Permungkaan lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer agak lebih banyak berbentuk tubulus, sebagian melebar, epitel dilapisi kuboid sampai kolumnar. Stroma agak longgar serbukan sel minimal.
Tikus 5	597.88	2702.63	1008.78	1366.29	1418.90	Permungkaan lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer sedikit, berbentuk tubulus, sebagian melebar dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma lebih padat serbukan sel minimal.
Tikus 6	993.77	4101.85	906.01	3142.27	2285.98	Permungkaan lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer berbentuk tubulus, sebagian melebar dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Lumen agak lebar. Stroma agak longgar serbukan sel minimal.
Tikus 7	1586.44	4290.8	999.91	3432.04	2577.30	Permungkaan lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer berbentuk tubulus, sebagian melebar dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma agak longgar serbukan sel minimal.
Tikus 8	545.67	2764.62	1352.71	4879.75	2385.69	Permungkaan lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer berbentuk tubulus, sebagian melebar dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Kelenjer lebih berkelompok. Stroma agak longgar serbukan sel minimal.

Tikus 9	1076.94	1948.75	754.18	4028.21	1952.02	Permungkaan lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer berbentuk tubulus, sebagian melebar dilapisi epitel kuboid - kolumnar. Stroma lebih padat serbukan sel minimal. Beberapa pembuluh darah hyperemis
Tikus 10	1504.36	2214.96	855.23	2328.47	1725.76	Permungkaan lebih datar, dilapisi epitel thorak (kolumnar). Sebagian epitel ber vakuola intrasitoplastik. Sebagian vakuola berisi masa eosinofilik. Kelenjer lebih sedikit, berbentuk tubulus, sebagian melebar dilapisi epitel kuboid sampai kolumnar. Stroma agak longgar serbukan sel minimal.
Rata - Rata					1577.18	

Satuan Ukuran :µm



HASIL ANALISIS STATISTIK
PENGARUH PEMBERIAN SUNTIK *DEPO MEDROXY PROGESTERON*
ASETAT (DMPA) DAN CYCLOFEM TERHADAP KETEBALAN ENDOMETRIUM
***RATTUS NOVERGICUS* BETINA STRAIN WISTAR**

A. RATA – RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM KESELURUHAN

Statistics

RATA-RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM

N	Valid	30
	Missing	0
Mean		1087.6393
Median		772.5525
Mode		301.42 ^a
Std. Deviation		694.99587
Minimum		301.42
Maximum		2577.30

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

B. RATA - RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM KONTROL

Statistics

RATA-RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM

N	Valid	10
	Missing	0
Mean		1192.5690
Median		1290.3700
Mode		539.27 ^a
Std. Deviation		428.94978
Minimum		539.27
Maximum		1866.87

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

C. RATA - RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM DMPA

Statistics

RATA-RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM

N	Valid	10
	Missing	0
Mean		493.1723
Median		498.2413
Mode		330.17 ^a
Std. Deviation		114.96238
Minimum		330.17
Maximum		642.70

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

D. RATA - RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM CYCLOFEM

Statistics

RATA-RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM

N	Valid	10
	Missing	0
Mean		1577.1768
Median		1838.8875
Mode		301.42 ^a
Std. Deviation		829.46701
Minimum		301.42
Maximum		2577.30

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Descriptives

RATA-RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	5% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Preparat Kontrol (K)	10	92.5690	428.94978	135.64583	885.7168	1489.4212	539.27	1866.87
Preparat DMPA (P)	10	493.1723	114.96238	36.35430	410.9331	575.4114	330.17	642.70
Preparat Ciclofem (C)	10	1577.1768	829.46701	262.30050	983.8118	2170.5417	301.42	2577.30
Total	30	987.6393	694.99567	126.88827	828.1237	1347.1550	301.42	2577.30

Test of Homogeneity of Variances

RATA-RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
12.733	2	27	.000

E. UJI ANALISIS OF VARIANS (ANOVA)

ANOVA

RATA-RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6040482	2	3020241.152	10.235	.000
Within Groups	7967068	27	295076.594		
Total	14007550	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: RATA-RATA KETEBALAN ENDOMETRIUM

Bonferroni

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Preparat Kontrol (K)	Preparat DMPA (P1)	699.39675*	242.93069	.023	79.3262	1319.4673
	Preparat Ciclofem (P2)	-384.60775	242.93069	.375	-1004.6783	235.4628
Preparat DMPA (P1)	Preparat Kontrol (K)	-699.39675*	242.93069	.023	-1319.4673	-79.3262
	Preparat Ciclofem (P2)	-1084.0045*	242.93069	.000	-1704.0751	-463.9339
Preparat Ciclofem (P2)	Preparat Kontrol (K)	384.60775	242.93069	.375	-235.4628	1004.6783
	Preparat DMPA (P1)	1084.00450*	242.93069	.000	463.9339	1704.0751

*. The mean difference is significant at the .05 level.



DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS ANDALAS
PROGRAM PASCASARJANA

Alamat : Gedung E, Kampus Unand Limau Manis, Po Box. 271 PADANG - 25163
Telp. 0751 - 71686, Fax. 0751 - 71691 Email : pps-and@telkom.net

Padang, 06 September 2010

Nomor : 91a/H.16/Biomedik/PPs/2010
Hal : **Ijin Penelitian**
Lamp : **1 (satu)**

Kepada Yth.

Kepala Laboratorium Farmasi

Fakultas Farmasi Unand

Di
Padang

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan bahwa kami bermaksud menugaskan seorang mahasiswa (S2)
Program Pascasarjana Universitas Andalas :

Nama : Defi Yulita
No. BP : 08 21212 004
Program Studi : S2 Biomedik

Untuk melakukan penelitian di Laboratorium Bapak/Ibu selama 2 bulan dari bulan
September s/d Oktober 2010. Adapun penelitian ini dilakukan dalam rangka penulisan tesis
yang menjadi syarat untuk menamatkan kuliahnya. Untuk itu mohon agar dapat diberikan
izin dan bantuan kepada mahasiswa tersebut.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.





DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS ANDALAS
PROGRAM PASCASARJANA

Alamat : Gedung E, Kampus Unand Limau Manis, Po Box. 271 PADANG - 25163
Telp. 0751 - 71686, Fax. 0751 - 71691 Email : pps-and@telkom.net

Lampiran

JUDUL PENELITIAN DAN NAMA TIM PENELITIAN

Penasehat/Pelindung : Direktur Program Pascasarjana Universitas Andalas
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Penanggung Jawab : Ketua Program Studi S2 Biomedik Program Pascasarjana Unand

Pembimbing : 1. Prof. dr. Rahmatina B. Herman, PhD, AIF
2. dr. Aswiyanti Asri, MSi.Med, SpPA

Judul Penelitian : **Pengaruh Pemberian Suntik Cyclofem dan DMPA Terhadap Ketebalan Endometrium *Rattus novergicus* Betina Strain Wistar**

Peneliti : Defi Yulita



DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS

KAMPUS LIMAU MANIS, PADANG - 25163, Telp. (0751) 71682, Fax. 777057
Email : fakfarmasi.unand@gmail.com, fakfarmasi.unand@yahoo.com

SURAT KETERANGAN SELESAI PENELITIAN

No. 07 /H.16.Farmakol/PP/2010

Kepala Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang dengan ini menerangkan bahwa :

Nama : Defi Yulita
No. Bp : 08212004
Program Studi : S-2 Biomedik

Telah selesai melakukan penelitian di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas dengan judul : *"Pengaruh Pemberian Suntik Depo Medroxy Progesteron Asetat (DMPA) dan Cyclofem terhadap Ketebalan Endometrium Rattus Novergicus Betina Strain Wistar"*, yang dilaksanakan mulai tanggal 08 September s/d 06 November 2010.

Dengan segala kewajiban yang ditimbulkan dalam pelaksanaan penelitian tersebut telah diselesaikan dengan baik.

Demikianlah surat keterangan ini kami buat untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Padang 30 November 2010

Apa Riana, Laboratorium Farmakologi
dan Biokimia

Syafriman, S.Pt
NIP.131 831 876

Tembusan :

1. Ketua Program S-2 Biomedik
2. Pembimbing I dan II
3. Mahasiswa yang bersangkutan
4. Arsip.



No: 061/KEP/FK/2010

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dalam upaya melindungi hak azasi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul:
The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

Pengaruh Pemberian Suntik Depo Medroxy Progesterone Acetat (DMPA) dan Suntik Kombinasi Terhadap Ketebalan Endometrium Rattus Novergicus Betina Strain Wistar

Nama Peneliti Utama : Defi Yulita, SSiT
Name of the Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Name of Institution

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut diatas.
and recommended the above research protocol.

Padang, 06 September 2010

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Dean of Faculty of Medicine Andalas University

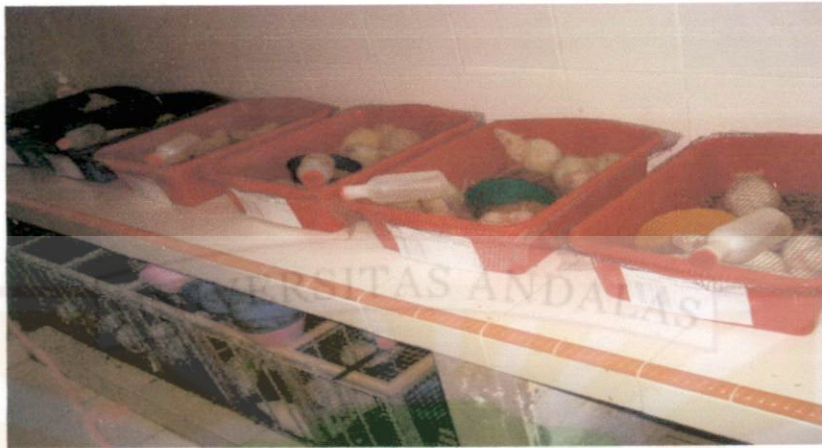
Ketua
Chairperson

Dr. dr. Masrul, MSc, Sp.GK
NIP. 1956 1226 1987 101 001



Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)
NIP. 1953 1109 1982 112 001

PENDOKUMENTASIAN PENELITIAN



Pengelompokkan tikus



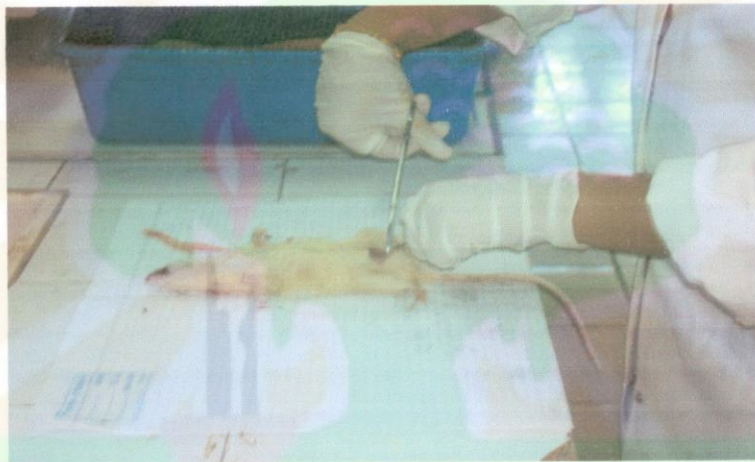
Bahan Suntik Depo Medroxy Progesterone Asetat dan Cyclofem



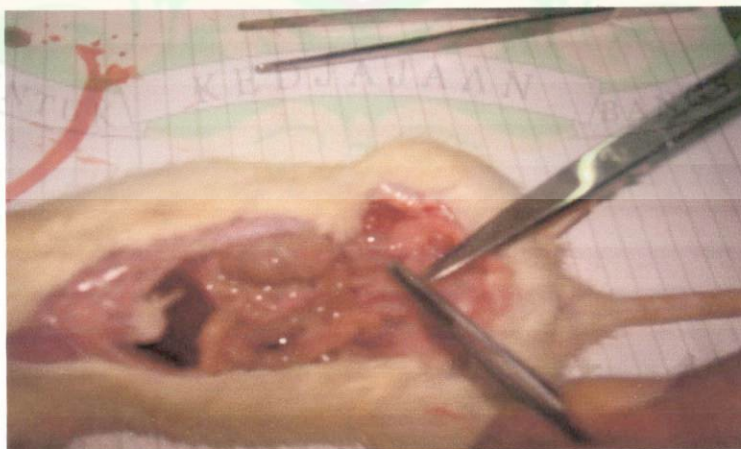
Pengambilan Obat Injeksi DMPA Dan Cyclofem Untuk disuntikan



Penyuntikan DMPA dan Cyclofem pada Tikus Percobaan



Melakukan Pembedahan Abdomen Untuk Mengambil Jaringan Uterus



Membebaskan Uterus Dari Organ Tubuh Yang Lain Dan Dari Lemak